

**Universidad Autónoma de Madrid**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Medicina Preventiva,**  
**Salud Pública y Microbiología**



**Relación del fibrinógeno con el  
riesgo cardiovascular y la mortalidad en  
una muestra de origen poblacional:  
estudio de cohortes**

Tesis doctoral:

Marta Simarro Rueda

Directores:

Dr. D. Julio A. Carbayo Herencia  
Dr. D. Luis Miguel Artigao Rodenas

Madrid, 2015



## ***Informe de los directores***

D. Julio Antonio Carbayo Herencia, Doctor en Medicina y D. Luis Miguel Artigao Rodenas, Doctor en Medicina,

INFORMAN: que D<sup>a</sup> Marta Simarro Rueda ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado: "Relación del fibrinógeno con el riesgo cardiovascular y la mortalidad en una muestra de origen poblacional: estudio de cohortes".

Dicho trabajo reúne las condiciones, tanto de rigor metodológico como de originalidad, para ser sometido a defensa pública ante el tribunal evaluador.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Madrid, a 30 de enero de 2015.

Dr. Julio A. Carbayo Herencia

Dr. Luis Miguel Artigao Rodenas



## ***Financiación***

El trabajo que ha dado lugar a esta tesis ha sido parcialmente financiado a través de dos becas:

- 1.- Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, Consejería de Sanidad (Orden 3 de Julio de 1992 del DOCM y Orden 14 de Septiembre de 1993 del DOCM).
- 2.- Beca de la Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (FISCAM), expediente número 03069-00.



*A mis padres.*

*A mi familia.*

*A mis amigos.*





## ***Agradecimientos***

En primer lugar, quiero agradecer a Julio A. Carbayo y a Miguel Artigao el haber aceptado la dirección de esta tesis; sin su ayuda no hubiera sido posible realizarla.

Además, a Julio le agradezco su ilusión constante y su buen hacer, que tanto me estimulan siempre que trabajo con él.

En cuanto a Miguel, gracias por ser mi maestro en la medicina e introducirme en la investigación.

También quiero agradecer su ayuda a todos los miembros del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete, los actuales y los antiguos. Sin ellos no hubiera sido posible este trabajo. Una mención especial a Javier Massó, por su tiempo y su apoyo.

A Rosalina y a Montse, por ayudarme a entender el mundo de los análisis clínicos y aclararme las dudas que me han surgido sobre las técnicas de laboratorio.

A los enfermos que acuden a mi consulta, por recordarme cada día el motivo y la finalidad de mi trabajo diario.

A Lorena, Rosa, Inma y todos los que me motivan para seguir estudiando y aprendiendo.

A todos aquéllos que han estado en algún momento y han influido en esta tesis de un modo u otro.



*La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio.*

Gregorio Marañón.

*El andar tierras y comunicar con diversas gentes hace a los hombres discretos.*

Miguel de Cervantes.



## **Resumen**

Las enfermedades cardiovasculares, sobre todo las que tienen como base la aterosclerosis, constituyen la primera causa de mortalidad en nuestro país y son un importante problema de salud pública en todo el mundo. En el desarrollo del proceso aterosclerótico están presentes la inflamación y la trombosis. El fibrinógeno es una proteína plasmática que interviene en estos procesos; sin embargo, no está claro su papel como factor de riesgo y existe discrepancia sobre su utilidad entre los diversos estudios realizados.

El objetivo primario de este estudio ha sido valorar la asociación entre los niveles de fibrinógeno, la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas tras 10 años de seguimiento. Los objetivos secundarios han sido describir la relación entre el fibrinógeno y otros factores de riesgo cardiovascular y algunas variables sociodemográficas.

Para ello se ha realizado un estudio de cohortes prospectivo con dos exámenes, el primero entre los años 1992 y 1994 y el segundo entre 2004 y 2006. La población de referencia han sido los habitantes mayores de 18 años de la provincia de Albacete. Se realizó un muestreo aleatorio, estratificado y bietápico, con etapas proporcionales al tamaño de la población que contienen. La muestra incluida en el estudio ha sido de 1231 participantes. El seguimiento ha sido de 10,6 años [desviación estándar (DE)= 2,3].

La recogida de información se realizó en los centros de salud de los participantes; se realizaron encuesta estructurada, exploración física y análisis clínicos. Las variables resultado han sido los nuevos eventos cardiovasculares sucedidos, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas. El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 15.0. Para valorar el efecto del fibrinógeno sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad se ha utilizado la regresión de Cox. Las variables incluidas en el ajuste han sido sexo, edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, colesterol total, cociente colesterol de las lipoproteínas de alta densidad / triglicéridos, tabaquismo y antecedentes personales de enfermedad cardiovascular. Se ha considerado significativo un valor de  $p \leq 0,05$ .

La edad media de los participantes ha sido de 48,5 años (DE= 17,9); un 58,4% eran mujeres. El fibrinógeno ha presentado niveles más elevados en relación con el sexo femenino, la edad y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Tras el ajuste, el fibrinógeno no ha resultado predictor de la morbilidad cardiovascular [*hazard ratio* (HR)= 0,997; intervalo de confianza (IC): 0,993 a 1,001]. Sin embargo, por cada 50 mg/dl de aumento de los valores de fibrinógeno, la HR para la mortalidad cardiovascular ha sido de 1,16 (IC:1,01 a 1,42) y para la mortalidad por todas las causas de 1,22 (IC: 1,05 a 1,35).

Por tanto, en este estudio, el fibrinógeno ha demostrado ser predictor de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en una muestra de origen poblacional.

## **Índice**

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Generalidades	15
1.2. El fibrinógeno, proteína plasmática	18
1.2.1. Estructura	18
1.2.2. Síntesis y metabolismo	19
1.2.3. Funciones	20
1.2.4. Determinación de sus niveles en plasma	21
1.3. Factores que modifican los niveles de fibrinógeno	23
1.3.1. Genética	23
1.3.2. Sexo	25
1.3.3. Edad	25
1.3.4. Tabaquismo	25
1.3.5. Ejercicio físico	26
1.3.6. Obesidad	26
1.3.7. Alimentación	27
1.3.8. Fármacos	27
1.3.9. Otros	28
1.4. El fibrinógeno y su relación con la enfermedad	28
1.4.1. El fibrinógeno y la inflamación	28
1.4.2. Enfermedades pulmonares	29
1.4.3. Enfermedades infecciosas	29
1.4.4. Traumatismos	30
1.4.5. Enfermedades cardiovasculares	30
1.5. El riesgo cardiovascular	35
1.5.1. La medida del riesgo	35
1.5.2. Los marcadores de riesgo	37
1.5.3. Las recomendaciones de las sociedades científicas	39
1.5.4. El papel del fibrinógeno	40
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	43
2.1. Justificación	45
2.2. Hipótesis	45

2.3. Objetivos	46
3. MATERIAL Y MÉTODOS	47
3.1. Tipo de estudio	49
3.2. Periodo de estudio	49
3.3. Población	49
3.4. Muestra	50
3.4.1. Cálculo del tamaño de la muestra	50
3.4.2. Selección de la muestra	50
3.4.3. Selección y captación de los participantes	55
3.4.4. Criterios de inclusión y exclusión	56
3.5. Recogida de información y variables	56
3.5.1. Recogida de información	56
3.5.2. Variables	57
3.6. Análisis estadístico	68
3.7. Aspectos éticos	69
4. RESULTADOS	71
4.1. Características de la muestra	73
4.1.1. Valoración de las pérdidas en el primer examen	73
4.1.2. Características de la muestra inicial	73
4.1.3. Valoración de las pérdidas durante el seguimiento.	
Características de la muestra definitiva	76
4.2. Descripción del fibrinógeno y su relación con otras variables	78
4.3. Relación del fibrinógeno con la morbi-mortalidad	80
4.3.1. Morbilidad cardiovascular	83
4.3.2. Mortalidad cardiovascular	86
4.3.3. Mortalidad por todas las causas	89
5. DISCUSIÓN	93
5.1. Características generales	95
5.2. Relación entre el fibrinógeno y otros factores de riesgo cardiovascular	96
5.3. Relación del fibrinógeno con la morbi-mortalidad	96
5.3.1. Morbilidad cardiovascular	97
5.3.2. Mortalidad cardiovascular	98



## Índice

5.3.3. Mortalidad por todas las causas	100
5.4. Limitaciones	101
5.5. Consideraciones finales	102
6. CONCLUSIONES	105
7. BIBLIOGRAFÍA	109
8. ANEXOS	125

**Índice de tablas**

Tabla 1. Estrato poblacional “A”	52
Tabla 2. Estrato poblacional “C”	53
Tabla 3. Estrato poblacional “F”	53
Tabla 4. Estrato poblacional “I”	54
Tabla 5. Estrato poblacional “L”	55
Tabla 6. Distribución de la muestra por grandes grupos de edad y sexo	74
Tabla 7. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular por sexo	75
Tabla 8. Distribución de los factores de riesgo por grandes grupos de edad	76
Tabla 9. Características de los participantes en el estudio y de los individuos perdidos durante el seguimiento	77
Tabla 10. Niveles medios de fibrinógeno en relación con la presencia de factores de riesgo	79
Tabla 11. Factores de riesgo cardiovascular según los niveles de fibrinógeno	80
Tabla 12. Relación entre los niveles de fibrinógeno y los eventos mortales y no mortales	81
Tabla 13. Eventos cardiovasculares no mortales y su relación con el fibrinógeno	83
Tabla 14. <i>Hazard ratio</i> de los predictores de morbilidad cardiovascular incluidos en el modelo	85
Tabla 15. Eventos cardiovasculares mortales y su relación con el fibrinógeno	86
Tabla 16. <i>Hazard ratio</i> de los predictores de mortalidad cardiovascular incluidos en el modelo	88
Tabla 17. Eventos mortales y su relación con el fibrinógeno	89
Tabla 18. <i>Hazard ratio</i> de los predictores de mortalidad por todas las causas incluidos en el modelo	91

***Índice de figuras***

Figura 1. Participantes incluidos en el estudio y eventos acaecidos durante el seguimiento	78
Figura 2. Niveles medios de fibrinógeno por grupos de edad	79
Figura 3. Relación entre los niveles medios de fibrinógeno y los eventos	81
Figura 4. Relación entre los niveles de fibrinógeno y los eventos mortales y no mortales en los varones	82
Figura 5. Relación entre los niveles de fibrinógeno y los eventos mortales y no mortales en las mujeres	82
Figura 6. Relación entre el fibrinógeno y la morbilidad cardiovascular en los varones	83
Figura 7. Relación entre el fibrinógeno y la morbilidad cardiovascular en las mujeres	84
Figura 8. Probabilidades de supervivencia acumulada al valorar la morbilidad cardiovascular	86
Figura 9. Relación entre el fibrinógeno y los eventos cardiovasculares mortales en los varones	87
Figura 10. Relación entre el fibrinógeno y los eventos cardiovasculares mortales en las mujeres	87
Figura 11. Probabilidades de supervivencia acumulada al valorar la mortalidad cardiovascular	89
Figura 12. Relación entre el fibrinógeno y la mortalidad por todas las causas en los varones	90
Figura 13. Relación entre el fibrinógeno y la mortalidad por todas las causas en las mujeres	90
Figura 14. Probabilidades de supervivencia acumulada al valorar la mortalidad por todas las causas	92

## ***Siglas, abreviaturas y acrónimos***

ADN: ácido desoxi-ribonucleico.

apoB: apolipoproteína B.

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

cm: centímetros.

DE: desviación estándar.

DM: diabetes mellitus.

ECV: enfermedad cardiovascular.

EDTA: dipotasioedetato.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FRCV: factor de riesgo cardiovascular.

HR: *hazard ratio*.

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IC: intervalo de confianza.

IL-6: interleuquina 6.

IMC: índice de masa corporal.

kg: kilogramos.

km<sup>2</sup>: kilómetros cuadrados.

Lp(a): lipoproteína (a).

mg/dl: miligramos por decilitro.

MicroRNA: micro ácido ribonucleico.

mm de Hg: milímetros de mercurio.

PCR: proteína C reactiva.

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible.

## ***1. INTRODUCCIÓN***



## 1.1- Generalidades

Ya no ofrece duda que las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen un importante problema de salud pública en todo el mundo, no sólo por la mortalidad asociada (son actualmente la primera causa en nuestro país de forma global y entre las mujeres<sup>(1)</sup>), sino también por la disminución en la calidad de vida que generan en quienes las presentan, hecho conocido desde hace años<sup>(2,3)</sup>. En España, constituyen además la primera causa de hospitalización, con el gasto sanitario y la disminución de productividad que esto conlleva<sup>(1)</sup>.

Todo ello ha generado un gran interés en su conocimiento, siendo en la actualidad numerosos los estudios relacionados con ellas. Así, una consulta realizada el 19 de agosto de 2014 en la base de datos MEDLINE con el término MeSH “*vascular diseases*”, obtuvo 1.374.682 citas; al hacerla más específica e introducir los términos MeSH “*myocardial ischemia OR peripheral vascular diseases OR cerebrovascular diseases*”, el resultado fue de 705.960 citas.

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud considera ECV a la hipertensión arterial (HTA), la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía reumática, las cardiopatías congénitas y las miocardiopatías. Entre sus esferas de trabajo se incluyen la reducción de los factores de riesgo asociados a estas enfermedades y el objetivo de mejorar la calidad de vida de los sujetos a los que les afectan<sup>(4)</sup>.

En el origen de la mayoría de las ECV se encuentra la formación de la placa de ateroma. Se ha demostrado que los mediadores de la inflamación participan en todas las fases de la aterogénesis, incluso en ausencia de factores de riesgo; en el proceso inflamatorio se regulan factores que conducen a las complicaciones trombóticas de la aterosclerosis. *Virchow*, en el siglo XIX, fue el primero en reconocer la intervención de la inflamación en el desarrollo de la placa aterosclerótica, entendiendo que el proceso de formación de la misma era algo activo. Desde entonces el proceso inflamatorio ha despertado un gran interés y actualmente se ha demostrado el papel de células como los

macrófagos y mediadores inflamatorios como las citoquinas en la formación de la placa<sup>(5)</sup>.

Fue también *Virchow* quien en 1856 introdujo la triada clásica de los factores que condicionan el desarrollo de la trombosis: alteraciones en la pared arterial, alteraciones en los componentes sanguíneos y alteraciones en el flujo sanguíneo. El primer y el tercer factor se conocieron con anterioridad, siendo las alteraciones en la composición de la sangre las grandes desconocidas durante muchos años, debido a la complejidad que entrañaba descubrir los factores que influían en el equilibrio entre la formación y la degradación de los trombos<sup>(6,7)</sup>. Actualmente, entre los componentes que intervienen en este proceso y pueden alterarlo, está incluido el fibrinógeno<sup>(8)</sup>.

El fibrinógeno es una proteína sintetizada en el hígado que está presente en el plasma, siendo una de las principales moléculas que intervienen en la viscosidad de la sangre. Contiene tres pares de cadenas de polipéptidos diferentes que son separadas por la acción de la trombina para su transformación en fibrina, formando parte así del proceso de la coagulación<sup>(9,10)</sup>. También actúa sobre las plaquetas, papel con especial relevancia en los fenómenos trombóticos asociados a procesos patológicos; lo hace interviniendo en la agregación e incrementando su reactividad mediante el aumento de la degranulación en respuesta al adenosin-difosfato<sup>(10-12)</sup>. Otra de sus funciones es la de reactante de fase aguda, participando en el proceso inflamatorio por medio de su interacción con los leucocitos<sup>(9,13)</sup>. Su efecto sobre la aterogénesis es mediado también por la fibrina, que se deposita en las células endoteliales favoreciendo la formación y el crecimiento de la placa<sup>(10)</sup>.

En los años 20 del pasado siglo se describieron los primeros casos de pacientes que fallecían por hemorragias debido a un déficit congénito de fibrinógeno<sup>(14)</sup>, hecho que iniciaba la profundización del estudio sobre el papel que ejercía en la coagulación. Tras el descubrimiento de la proteína en 1946<sup>(10)</sup>, comenzó a estudiarse la relación entre el fibrinógeno y las ECV, observándose niveles más elevados en el infarto agudo de miocardio (IAM), niveles que eran mayores en los casos más graves<sup>(15)</sup>; esta elevación también se observó en pacientes con angina de esfuerzo<sup>(16)</sup>. A partir de estos hallazgos se realizaron



numerosos estudios para valorar la asociación con los distintos tipos de trombosis. Se observó que el fibrinógeno, junto al colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), tenía más propensión que otras proteínas para depositarse en el tejido conectivo de la íntima arterial<sup>(17)</sup>, favoreciendo el inicio de la formación de la placa aterosclerótica. El desarrollo de estos depósitos era de forma difusa en las arterias en las que no se desarrollaban posteriormente fenómenos trombóticos, mientras que en las que sí se formaban había depósitos localizados, en los que también estaba presente la fibrina<sup>(18)</sup>.

Estos descubrimientos llevaron a considerar si estas propiedades se producían en otros territorios vasculares como la circulación arterial cerebral o la periférica. Entre los primeros factores relacionados con la aparición de un episodio vascular cerebral figuraba el incremento en la viscosidad de la sangre, condicionada a su vez, entre otros, por los niveles de fibrinógeno<sup>(19)</sup>. Posteriormente se pudo observar que esta relación se mantenía en el tiempo, distinguiéndola así de otros procesos que también cursaban con elevación del fibrinógeno, pero de manera transitoria, como los traumatismos o la cirugía<sup>(7,20,21)</sup>.

En cuanto a la arteriopatía periférica, los resultados obtenidos inicialmente indicaban una asociación de la misma tanto con un aumento de la viscosidad sanguínea, como con la presencia de niveles altos de fibrinógeno<sup>(22,23)</sup>. Estos últimos también se asociaron con trombosis en otras localizaciones arteriales, efecto que se relacionaba además con su actividad sobre las plaquetas<sup>(24)</sup>.

Pero fue a principios de los años 80, con la publicación de los primeros estudios epidemiológicos, cuando esta asociación se mostraba fuerte y se comenzó a establecer su posible papel causal<sup>(9,25)</sup>. La mayoría de estos estudios se realizaron en varones de edad media. Así, en el realizado en *Leigh* en varones reclutados en atención primaria<sup>(26)</sup>, la incidencia de IAM a los siete años de seguimiento fue superior en los sujetos con niveles elevados de fibrinógeno. En los estudios *Caerphilly* y *Speedwell*<sup>(27)</sup>, con un seguimiento de

cinco y tres años respectivamente, también se asociaron valores altos de fibrinógeno con la isquemia cardiaca.

En el estudio de *Framingham*<sup>(28)</sup> se valoró población general, incluyendo mujeres; se analizó la aparición de enfermedad coronaria y accidente cerebral vascular tras 12 años de seguimiento y se llegó a la misma conclusión que en los casos anteriores: el fibrinógeno plasmático era un predictor de ECV y debía plantearse su uso como factor de riesgo cardiovascular (FRCV). Con lo único que no se asociaron los niveles altos de fibrinógeno en este estudio fue con el riesgo de accidente cerebral vascular en mujeres, lo que restaba importancia a su valor predictivo en este grupo.

Esta asociación estaba también presente al valorar sujetos con riesgo cardiovascular previo elevado<sup>(29)</sup>, considerando al fibrinógeno como predictor de IAM y de mortalidad cardiovascular en pacientes con angina. Se comenzaba a abrir la puerta para la confirmación de una relación directa entre los niveles de fibrinógeno y la mortalidad. Primero se encontró la asociación en pacientes con enfermedad coronaria<sup>(30-32)</sup>, para posteriormente extenderla a otros grupos; se relacionó con la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en población escocesa de edad media tras ocho años de seguimiento<sup>(33)</sup>, en ancianos<sup>(34)</sup> y en enfermos renales<sup>(35)</sup>.

## **1.2- El fibrinógeno, proteína plasmática**

### **1.2.1- Estructura**

El fibrinógeno es una proteína con un peso molecular de 340.000 dalton compuesto por tres pares de cadenas de polipéptidos denominadas A $\alpha$ , B $\beta$  y  $\gamma$ ; estas cadenas se unen entre sí por puentes disulfuro. Las secuencias de aminoácidos de las cadenas son similares, pero con las suficientes diferencias para conferirles funciones específicas<sup>(9,10)</sup>. Fue una de las primeras moléculas visualizadas en el microscopio electrónico, por lo que su estructura ha sido muy estudiada, hecho que ha permitido explicar algunos de los efectos pleiotrópicos del fibrinógeno y sus derivados<sup>(36)</sup>.

Es una molécula alargada que se organiza en dominios; en el centro y al final de cada extremo presenta regiones nodulares que conectan entre sí las cadenas. En la parte central está la región E; en esta zona se conectan los extremos amino-terminales de las cadenas y se encuentran los fibrinopéptidos A y B, punto de unión a la trombina. En la parte distal se encuentran los nódulos con los extremos carboxi-terminal de las cadenas B $\beta$  y  $\gamma$ ; forman parte de las dos regiones D, donde se produce la unión con el factor XIII<sup>(9)</sup>. Cada una de estas regiones tiene múltiples dominios que interactúan entre sí y con otras moléculas. Estas regiones están unidas entre sí por cadenas  $\alpha$  dispuestas en forma de hélices super-enrolladas, fundamentales para un correcto ensamblaje de la proteína. En el centro de las mismas la cadena se interrumpe y en esa zona puede producirse escisión del fibrinógeno por acción de la plasmina<sup>(10)</sup>.

El fibrinógeno tiene numerosos puntos donde se pueden unir iones calcio, que son importantes para su estructura, estabilidad y funcionamiento. Se sabe que la unión de estos iones es importante para acciones como la polimerización de la fibrina o evitar la degradación enzimática de las cadenas  $\gamma$ <sup>(10)</sup>.

### **1.2.2- Síntesis y metabolismo**

Las tres cadenas peptídicas que componen el fibrinógeno se codifican en tres genes que se encuentran en el tercio distal del cromosoma 4<sup>(37)</sup>. Tienen mecanismos de regulación comunes, que condicionan una expresión similar de los mismos, pero existen datos que sugieren la regulación de algunas cadenas de modo independiente. Su actuación como reactante de fase aguda está condicionada por la producción de citoquinas, entre ellas la interleuquina 6 (IL-6), en respuesta al estrés. Los tres genes del fibrinógeno tienen elementos que responden a la misma, con el resultado de la formación de las tres cadenas ante su elevación. Sin embargo, los glucocorticoides sólo actúan sobre los genes B $\beta$  y  $\gamma$ <sup>(10)</sup>.

La unión de las cadenas polipeptídicas entre sí para formar el fibrinógeno se produce mediante puentes disulfuro y tiene lugar en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Puede ser producido en otros tejidos como

los megacariocitos, el hueso y el cerebro, pero existen menos estudios al respecto. El fibrinógeno producido en el hígado es liberado al plasma; no es éste el único sitio donde se encuentra, estando también presente en otros lugares como las plaquetas, los nódulos linfáticos y el líquido intersticial. Su vida media oscila entre tres y cinco días, generándose en su eliminación los productos de degradación del fibrinógeno, que parecen tener un papel importante en su regulación<sup>(9,10)</sup>.

### **1.2.3- Funciones**

Entre las funciones que desempeña el fibrinógeno, la principal es su papel en la coagulación, proceso en el que interviene por varios mecanismos<sup>(38)</sup>:

- a) Agregación de las plaquetas. El extremo carboxi-terminal de las cadenas y del fibrinógeno se une a un receptor de la superficie plaquetaria, la glicoproteína IIb/IIIa, y lo activa; este hecho origina la formación de puentes entre las plaquetas y facilita su agregación<sup>(11,39)</sup>.
- b) Transformación en fibrina en la última etapa de la coagulación. Se produce en varios pasos, que se inician tras la unión de la trombina a la parte central del fibrinógeno; este hecho condiciona la separación de los fibrinopéptidos mediante proteólisis, originándose el monómero de fibrina. Posteriormente, estos monómeros se agregan e interactúan gracias tanto a la trombina como a otras proteínas como el factor XIII, produciéndose la polimerización de la fibrina<sup>(40)</sup>.
- c) “Sustrato” para otros factores de coagulación, como el factor XIII y para la plasmina. El factor XIII circulante en plasma se une al fibrinógeno, que actúa por un lado como proteína transportadora, y por otro como regulador de su actividad; a su vez, el factor XIII presenta actividad sobre el fibrinógeno, interactuando en puntos como las uniones con la  $\alpha_2$ - antiplasmina<sup>(41)</sup>.
- d) Interviene en la cascada de la coagulación tras ser activado por la trombina en presencia de calcio y fibrina y contribuye a la estabilización del coágulo.

En cuanto a su papel en el proceso inflamatorio, está relacionado con la estrecha vinculación existente entre la inflamación y la coagulación. Tanto el fibrinógeno, como la fibrina y los productos de degradación de ambos intervienen activamente en el proceso inflamatorio. Contribuye estimulando la migración de leucocitos y modulando su respuesta inflamatoria mediante la activación de los mismos al unirse a receptores de su membrana; esta interacción favorece la adhesión de los leucocitos al endotelio y la participación en el proceso de otras células, como los fibroblastos y las células epiteliales, así como de sustancias extracelulares como el colágeno<sup>(9,13)</sup>. También interviene en el proceso mediante su interacción con diversas citoquinas<sup>(39, 42)</sup>.

### **1.2.4- Determinación de sus niveles en plasma**

Existen numerosos métodos para medir los niveles plasmáticos de fibrinógeno, con una gran variabilidad en los resultados, lo que dificulta la comparación de los mismos<sup>(43)</sup>. Los distintos métodos difieren en el tiempo necesario para realizar la medida, en el coste y en el grado de especialización que requieren. De ellos, sólo unos pocos son adecuados para su uso en la clínica y ninguno es totalmente satisfactorio, por ser muchos los factores que pueden influir en los resultados, tal y como se expone más adelante<sup>(44,45)</sup>.

Inicialmente el interés por medir el valor del fibrinógeno se desarrolló para el estudio del riesgo de hemorragia asociado a su déficit<sup>(44)</sup>; para ello se medían los tiempos de coagulación en diluciones de plasma y así se cuantificaban los niveles de fibrinógeno. De entre estos métodos, el más recomendado es el desarrollado por *Clauss*. Consiste en añadir altas concentraciones de trombina a diluciones de plasma y medir el tiempo de coagulación; este tiempo se compara con una curva realizada con diluciones con niveles conocidos de fibrinógeno, pudiendo así calcular la cantidad de fibrinógeno en la muestra estudiada. Pueden producirse errores si la polimerización de la fibrina está ralentizada y puede verse afectado en el caso de plasmas con altas concentraciones de lípidos o en los que haya pigmentos biliares cuando se realiza de manera manual, sobre todo si los niveles de fibrinógeno están disminuidos. Actualmente puede hacerse de manera automatizada, observándose que existe un grado de precisión razonable

siempre que la selección del plasma de referencia utilizado en la calibración sea correcta<sup>(45)</sup>.

Paralelamente se desarrolló otro método, que consistía en valorar las proteínas coagulables. También se añade trombina al plasma, pero lo que se mide o se estima son las proteínas presentes en el coágulo; como la mayor proteína presente en el mismo es la fibrina, la concentración de dichas proteínas permite estimar la cantidad de fibrinógeno. Técnicamente es complicado y se tarda tiempo en realizarlo, por lo que actualmente no se recomienda su uso, salvo de manera ocasional para el estudio de déficits congénitos de fibrinógeno<sup>(45)</sup>.

Otro método considerado actualmente de referencia por algunos, es la medida del fibrinógeno total coagulable. Consiste en añadir trombina a plasma citratado de modo que todo el fibrinógeno se convierte en un coágulo de fibrina; a continuación se añade ácido épsilon-aminocaproico para inhibir la degradación del coágulo, que se exprime y se lava para eliminar otras proteínas presentes en el plasma; el coágulo se disuelve posteriormente, y se determina la concentración de fibrinógeno midiendo la absorción óptica de la dilución. Tiene la ventaja sobre el método de *Clauss* de no verse tan influenciado por los productos de degradación de la fibrina. Sin embargo, su utilización está limitada por su complejidad técnica, lo que lo hace poco práctico para su uso rutinario<sup>(44,45)</sup>.

Más adelante se desarrollaron modelos automatizados que calculaban valores estimados utilizando entre otros el tiempo de protrombina<sup>(46,47)</sup>. Para ello se calibra el analizador midiendo dicho tiempo en muestras de plasma con valores conocidos de fibrinógeno y se mide la densidad óptica del coágulo obtenido en el cálculo del tiempo de protrombina. Sin embargo, al ser una técnica indirecta, se observaron variaciones entre los distintos analizadores y reactantes, debidos en su mayoría a problemas en la calibración de los aparatos, aspecto fundamental para conseguir un valor fiable. Así, la mayoría de los métodos que calculaban el fibrinógeno daban estimaciones superiores al método de *Clauss*, tanto si los valores de fibrinógeno eran bajos como si se encontraban elevados; además, estos valores diferían de unos métodos a

otros. Por tanto, a pesar de que su uso se acepta en la práctica clínica, no se recomienda su utilización en la investigación, al no permitir la comparación de valores de fibrinógeno calculados por diferentes aparatos<sup>(45)</sup>.

Posteriormente estuvieron disponibles técnicas inmunológicas, basadas en la utilización de anticuerpos monoclonales contra el fibrinógeno. Su principal problema es que se pueden obtener valores falsamente elevados en presencia de productos de degradación del fibrinógeno. Actualmente su uso se recomienda sobre todo para el estudio de déficit congénito de fibrinógeno y en estudios de riesgo cardiovascular cuando los niveles de la proteína son elevados<sup>(45,48)</sup>.

Otros métodos más en desuso incluyen los ponderales, en los que para el cálculo se utiliza el peso del coágulo o algunas técnicas de precipitación<sup>(45)</sup>.

Actualmente el método de *Clauss* sigue siendo considerado de referencia en la práctica clínica diaria para el estudio de la mayoría de procesos patológicos en los que está implicado el fibrinógeno, así como para la realización de trabajos de investigación<sup>(9, 45)</sup>.

### **1.3- Factores que modifican los niveles de fibrinógeno**

Los niveles de fibrinógeno están condicionados por diversos factores; se ha observado que en los valores alcanzados en la edad adulta pueden influir situaciones y sucesos acaecidos en diferentes etapas de la vida<sup>(49)</sup>. A continuación se exponen los más estudiados.

#### **1.3.1- Genética**

El fibrinógeno se sintetiza en su mayor parte en los hepatocitos; desde allí se excreta al plasma, donde se encuentra el 75 % del fibrinógeno total. Su vida media es de entre tres y cinco días y todavía no están del todo aclarados los mecanismos que influyen en su degradación. Se ha observado que también está presente en otros sitios como las plaquetas o los nódulos linfáticos. Este hecho llevó al estudio de su síntesis en otros tejidos, sabiendo actualmente que

puede sintetizarse en los megacariocitos, médula ósea, cerebro, ovario y epitelio intestinal, entre otros. La finalidad de la producción de la proteína en estos tejidos y sus repercusiones aún son poco conocidas<sup>(10)</sup>.

Como se ha comentado previamente, el fibrinógeno se compone de tres pares de cadenas peptídicas,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  que se ensamblan para formar la proteína. Cada cadena está codificada en un gen distinto, genes localizados en el cromosoma 4. La transcripción de estos genes está muy coordinada, habiéndose observado que la cadena  $\beta$  es limitante en la producción de la proteína en el hepatocito<sup>(50)</sup>. Por ello hay más estudios centrados en esta cadena. Sin embargo, estudios realizados en los últimos años demuestran la importancia de la cadena  $\gamma$  en relación con las ECV<sup>(51,52)</sup>.

La influencia genética sobre los niveles de fibrinógeno puede producir variaciones de entre el 20 y el 75 % por la expresión de varios polimorfismos<sup>(9,53,54)</sup>. Se ha observado que hay numerosos factores que pueden influir en la regulación de sus niveles (corticoides, estrógenos, IL-6, productos de degradación del fibrinógeno...), factores que a su vez están condicionados parcialmente por la genética<sup>(9,10, 50)</sup>. Además, la influencia de los mencionados polimorfismos afecta en condiciones basales no sólo a los niveles de fibrinógeno plasmáticos, sino también a una mayor o menor respuesta ante situaciones que aumentan sus niveles como la respuesta inflamatoria tras un traumatismo o una intervención quirúrgica<sup>(50)</sup>.

Dentro de los posibles reguladores de la expresión del fibrinógeno, se encuentra el micro ácido ribonucleico (microRNA). Se ha demostrado la regulación postranscripcional de numerosas proteínas por este mecanismo, pero en el caso del fibrinógeno tendría especial importancia ya que cambios moderados controlados por la expresión del microRNA tienen consecuencias clínicas relevantes<sup>(55)</sup>.



### **1.3.2- Sexo**

Los niveles de fibrinógeno están más elevados en las mujeres que en los varones en la mayoría de los estudios realizados. Es más, se ha visto que esta elevación es independiente de factores hormonales, como el embarazo o el uso de anticonceptivos<sup>(56)</sup>. El hecho de que la mayoría de estudios epidemiológicos se hayan realizado en varones hace que estos datos estén poco aclarados<sup>(9)</sup>. Es posible que esta elevación de los niveles en las mujeres se explique parcialmente por presentar un menor hematocrito, hecho que condiciona una menor dilución del plasma al anticoagularlo con citrato trisódico. Cuando el fibrinógeno se analiza mediante precipitación por calor en sangre total anticoagulada con dipotasioedetato (EDTA) en lugar de hacerlo en plasma, no se han observado diferencias entre ambos sexos<sup>(44)</sup>.

### **1.3.3- Edad**

Los niveles séricos de fibrinógeno se incrementan con la edad, hecho que parece estar condicionado por un enlentecimiento en su degradación a mayor edad, manteniéndose constante la producción hepática<sup>(56,57)</sup>.

### **1.3.4- Tabaquismo**

El tabaco es uno de los factores modificables que se asocian con más fuerza a los niveles de fibrinógeno<sup>(9)</sup>. En diferentes estudios epidemiológicos, como es el caso del estudio *Framingham*, se ha observado cómo el nivel plasmático de fibrinógeno aumenta con el consumo de tabaco de manera proporcional a la cantidad consumida, de modo que puede aumentarlo hasta en 35 miligramos por decilitro (mg/dl)<sup>(9,28)</sup>. Este aumento afecta también a los fumadores pasivos, con mayores niveles a mayor grado de exposición<sup>(58)</sup>. Parece ser que el efecto del tabaco sobre los niveles de fibrinógeno estaría en parte mediado por la IL-6, cuyos niveles se elevarían en respuesta a la inflamación producida en los alveolos pulmonares por el tabaco; esta elevación estimularía la producción de fibrinógeno a nivel hepático<sup>(9, 59, 60)</sup>. El hecho de que esta elevación no se explique totalmente por el aumento de IL-6 tiene relación con la diferente respuesta individual a diversos estímulos, entre ellos el tabaco, que puede estar determinada genéticamente<sup>(61)</sup>.

### **1.3.5- Ejercicio físico**

El efecto del ejercicio físico sobre el fibrinógeno varía según el tipo de ejercicio practicado. Se ha observado cómo la práctica de ejercicio físico regular y de intensidad progresiva se asocia con unos niveles séricos de fibrinógeno más bajos. Existe dificultad para cuantificar en qué grado se produce este descenso, debido a las distintas formas utilizadas en los diferentes estudios para valorar la intensidad del ejercicio físico realizado, pero todos concluyen que los niveles de fibrinógeno son menores en las personas que practican ejercicio físico que en las que no lo hacen<sup>(62, 63)</sup>. Sin embargo, la práctica de ejercicio físico intenso se ha asociado con una elevación de los niveles de fibrinógeno inmediatamente después del mismo, sobre todo en personas con factores de riesgo asociados; esta elevación es menor en personas sanas. Este hecho parece estar relacionado con un incremento de la fibrinólisis tras la realización del ejercicio en este grupo, incremento que no se produce cuando hay antecedentes de enfermedad cardiovascular<sup>(9, 63)</sup>.

### **1.3.6- Obesidad**

La obesidad es cada vez más prevalente en los países desarrollados y se relaciona directamente con el aumento del riesgo cardiovascular. La grasa es un órgano metabólicamente activo, capaz de liberar a la sangre compuestos que pueden tener un papel relevante en la homeostasis cardiovascular. Su distribución es importante en la predicción del riesgo<sup>(64)</sup>.

La forma más extendida y aceptada para medirla es el índice de masa corporal (IMC). La distribución de la grasa corporal se relaciona con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico<sup>(65)</sup>; para valorarla se han empleado diferentes métodos. Los niveles de fibrinógeno se correlacionan de manera positiva con distintos marcadores de obesidad, como el IMC, el índice cintura-cadera o la circunferencia de cintura en ambos sexos. El aumento se relaciona directamente con el grado de obesidad<sup>(9,66)</sup> y es mayor en las mujeres, aunque se desconoce el motivo<sup>(67)</sup>. Esta relación también se ha encontrado con el diámetro sagital abdominal, que se asocia con cambios en los niveles de fibrinógeno y proteína C reactiva (PCR) en adultos sanos<sup>(68)</sup>.

La pérdida de peso se asocia con un descenso del fibrinógeno en plasma<sup>(69)</sup>, pero los datos disponibles son insuficientes, en parte porque se necesita un descenso en torno al 10 % del peso para que se produzca el efecto, y en parte porque otros factores aún poco conocidos, como el tipo de nutrientes, pueden influir en los niveles de fibrinógeno y enmascarar o potenciar el efecto producido por la pérdida de peso<sup>(70)</sup>.

### **1.3.7- Alimentación**

Algunos alimentos se han asociado con variaciones modestas en los niveles de fibrinógeno. Así, se ha observado que una dieta rica en vitamina C puede disminuir los niveles de fibrinógeno<sup>(71)</sup>, hecho que también se ha asociado con otros alimentos con propiedades antioxidantes como la granada<sup>(72)</sup>. En relación con la dieta mediterránea, se han observado disminuciones en los niveles de fibrinógeno en los individuos que la consumen, pero por el momento los resultados son poco concluyentes, con variaciones según la edad y el sexo<sup>(73)</sup>.

Parece ser que la ingesta moderada de alcohol disminuye los niveles de fibrinógeno, efecto que se ha relacionado más con el consumo de vino que con el de cerveza. Por el momento se desconoce el mecanismo por el que se produce este efecto<sup>(9, 74)</sup>.

En intervenciones realizadas sobre el estilo de vida de manera conjunta incluyendo la promoción del abandono del tabaquismo, una dieta adecuada y la práctica de ejercicio físico de manera regular, se ha observado una reducción en los niveles de fibrinógeno<sup>(75)</sup>.

### **1.3.8- Fármacos**

La ingesta de determinados fármacos puede producir tanto aumento como disminución de los niveles de fibrinógeno. Entre los que lo aumentan, se encuentran los anticonceptivos orales, cuyo efecto se potencia con el consumo de tabaco; se ha observado que el fibrinógeno recupera sus niveles habitualmente a los tres meses de la suspensión del fármaco<sup>(9)</sup>. En cuanto a aquéllos que lo disminuyen, los más destacados son los fibratos, la ticlopidina

y la pentoxifilina<sup>(76,77)</sup>; el mismo efecto se ha observado con la administración de olmesartán a enfermos renales<sup>(78)</sup>. Ninguno de ellos se ha desarrollado con la finalidad de disminuir los niveles de fibrinógeno, y cuentan con efectos pleiotrópicos, algunos todavía sin identificar, que actúan sobre la inflamación pudiendo disminuir así el fibrinógeno plasmático<sup>(76)</sup>.

### **1.3.9- Otros**

Se han observado variaciones del fibrinógeno en relación con otros factores. Los niveles plasmáticos de fibrinógeno, al igual que ocurre con otras enfermedades, suelen ser más elevados en invierno, tanto en personas sanas como en la presencia de ECV; aunque este hecho puede estar en parte explicado por la presencia de más procesos infecciosos durante esta estación, no lo explica en su totalidad<sup>(9, 79, 80)</sup>. También se ha descrito la relación entre el fibrinógeno y algunos factores psicosociales; se han observado niveles más elevados en relación con un bajo nivel socioeconómico y peores condiciones laborales<sup>(81)</sup>, así como con el estrés y los niveles elevados de colesterol<sup>(9)</sup>.

## **1.4- El fibrinógeno y su relación con la enfermedad**

### **1.4.1- El fibrinógeno y la inflamación**

La relación del fibrinógeno con el proceso inflamatorio se evidenció *in vivo* en la segunda mitad del siglo XX, demostrándose que intervenía induciendo la migración de los leucocitos<sup>(42, 82)</sup>. También se ha demostrado que actúa en el proceso inflamatorio regulando la respuesta de diversas citoquinas inflamatorias<sup>(42)</sup>, pudiéndose observar que una reducción de sus niveles disminuye la sintomatología en enfermedades como la artritis<sup>(83)</sup>. Se ha observado cómo puede actuar sobre respuestas concretas; por ejemplo, la inhibición del fibrinógeno durante la encefalomiелitis se asocia a una reducción de la microglia sin que se afecte el proceso de coagulación<sup>(84)</sup>.

Otros niveles en los que actúa son la interacción de los leucocitos con el endotelio, la adhesión de los macrófagos o la expresión de IL-6<sup>(42)</sup>. Estos

efectos se han observado en procesos tan diferentes como la artritis, la glomerulonefritis o la enfermedad de *Alzheimer*<sup>(83, 85, 86)</sup>.

#### **1.4.2- Enfermedades pulmonares**

Los niveles de fibrinógeno se relacionan con la presencia de algunas enfermedades pulmonares y en algunos casos también con su pronóstico.

En relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los niveles altos de fibrinógeno se asocian con la misma, asociación que se mantiene tras ajustar por el tabaco. Se ha demostrado su relación con el volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada y se ha observado que los niveles son más altos en presencia de enfisema<sup>(87)</sup>. Este hecho no sólo se ha observado en individuos diagnosticados de EPOC, sino que también se han encontrado niveles más elevados de fibrinógeno asociados a alteración de la función pulmonar valorada con espirometría en estudios que incluían individuos sanos en distintas poblaciones<sup>(88-92)</sup>. Además, los niveles elevados de fibrinógeno se han asociado con un mayor número de exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad en estos enfermos<sup>(87, 93)</sup>.

En cuanto a otras enfermedades pulmonares, el fibrinógeno también se asocia con la hipertensión pulmonar y su pronóstico, el asma y algunos tipos de cáncer de pulmón<sup>(94-96)</sup>.

#### **1.4.3- Enfermedades infecciosas**

El estudio de la asociación entre las enfermedades infecciosas y la coagulación surge de la observación clínica de las complicaciones que aparecen en infecciones graves y procesos sépticos y su asociación con la hemostasia. Se ha observado cómo algunos productos de las bacterias estimulan la producción de factor tisular por parte de monocitos y células endoteliales, hecho que pone en marcha la vía extrínseca de la coagulación. También hay una activación de la vía intrínseca, sobre todo en pacientes con sepsis, mediada principalmente por la activación del factor XIII de la coagulación. Estos hechos son comunes para diferentes tipos de bacterias<sup>(97)</sup>.

Pero la importancia del fibrinógeno en las infecciones no se limita a la cascada de la coagulación, sino que abarca el proceso inflamatorio. No sólo se eleva durante el proceso infeccioso al igual que lo hacen otros marcadores de inflamación, sino que estudios realizados en animales demuestran una mayor gravedad de la infección cuando existe déficit de fibrinógeno<sup>(98)</sup>. De hecho se ha demostrado que el fibrinógeno interacciona con algunas proteínas bacterianas, como es el caso del estreptococo del grupo A, interacción que modifica la respuesta inflamatoria<sup>(99)</sup>.

### **1.4.4- Traumatismos**

Como en todo proceso inflamatorio, los niveles de fibrinógeno se elevan tras un traumatismo. Sin embargo, esta elevación no siempre compensa las pérdidas producidas por las hemorragias, que son una de las principales complicaciones y una causa importante de mortalidad tras los traumatismos. Este hecho ha llevado al estudio de la coagulación en estos procesos.

Tras un traumatismo severo hay múltiples factores que afectan a la hemostasia, como la hipotermia, la acidosis, la anemia o los trastornos de los electrolitos. Tanto la hipotermia como la acidosis afectan de forma directa a la estructura y metabolismo del fibrinógeno, por lo que el incremento en los niveles plasmáticos que origina el proceso inflamatorio agudo puede verse afectado. Es más, algunos de los tratamientos aplicados, como los sueros expansores de volumen también pueden afectarle y en algunos casos se produce un aumento de la fibrinólisis<sup>(100,101)</sup>. Todos estos hechos condicionan que el resultado global sea habitualmente la presencia de hipofibrinogenemia tras un traumatismo, con una mayor mortalidad asociada<sup>(102)</sup>.

### **1.4.5- Enfermedades cardiovasculares**

#### Cardiopatía isquémica

En la mayoría de las ocasiones, el origen de la patología isquémica coronaria parece ser la trombosis luminal y los factores que condicionan la formación de dichos trombos se relacionan con la aparición de la enfermedad aterotrombótica coronaria<sup>(103)</sup>. Aproximadamente unas tres cuartas partes del

riesgo de presentarla se explica por los FRCV clásicos. Para completar los modelos predictivos se siguen investigando nuevos marcadores de riesgo, entre los que se encuentra el fibrinógeno; estos marcadores podrían incluso explicar las diferencias de riesgo de unos países a otros<sup>(104,105)</sup>.

La relación del fibrinógeno con la enfermedad aterotrombótica coronaria ha sido analizada en numerosos estudios, tanto epidemiológicos como clínicos, con una asociación ya establecida<sup>(106)</sup>. Sin embargo, en la actualidad, aún no está definido si esa relación es causal o refleja una asociación no causal o incluso el efecto de otros factores confundidores<sup>(12)</sup>. Existen evidencias de la asociación de niveles elevados de fibrinógeno tanto con la enfermedad coronaria como con la gravedad de la misma, con niveles más elevados a mayor gravedad<sup>(107, 108)</sup>.

El fibrinógeno se ha asociado con la aparición de IAM, así como con las complicaciones posteriores y la mortalidad asociada al mismo<sup>(109)</sup>. Además, se postula la existencia de un “estado de hipercoagulabilidad” tras presentar un IAM que empeoraría el pronóstico de aquéllos que lo presentan y en el que el fibrinógeno jugaría un papel importante<sup>(110)</sup>.

### Enfermedad cerebrovascular

La enfermedad cerebrovascular es una causa importante de discapacidad en todo el mundo, sobre todo en los últimos años en los que se ha observado un aumento de la supervivencia<sup>(111)</sup>. Los niveles elevados de fibrinógeno se asocian con un mayor riesgo de ictus, mientras que los niveles bajos tienen un posible papel protector, hecho que adquiere especial relevancia en los individuos con antecedentes familiares<sup>(43)</sup>.

El papel del fibrinógeno en cuanto a la predicción y el pronóstico de las enfermedades cerebrovasculares no está del todo aclarado<sup>(112)</sup>; aunque existen datos que apuntan a una relación establecida y a un peor pronóstico asociado a niveles elevados de la proteína<sup>(113,114)</sup>, otros estudios no encuentran esa asociación<sup>(115)</sup>. Los niveles elevados de fibrinógeno se han asociado con la aparición de infarto cerebral en varones de edad media tras 10 años de seguimiento, sin mejorar el valor predictivo de los FRCV clásicos<sup>(116)</sup>.

El fibrinógeno elevado durante la fase aguda del infarto cerebral se asocia con una mayor extensión de la lesión y aparece tanto en los infartos de origen aterotrombótico como en aquéllos de origen cardioembólico, posiblemente por su papel tanto en procesos de coagulación como en la inflamación. Los niveles de fibrinógeno son significativamente menores en los infartos lacunares si se comparan con otro tipo de infartos cerebrales<sup>(117,118)</sup>.

El fibrinógeno también se asocia con algunos de los factores condicionantes para el infarto cerebral, como la estenosis carotídea y la fibrilación auricular. Se han observado niveles elevados tanto de fibrinógeno como de otros marcadores de inflamación como la PCR y la IL-6 en presencia de ateromatosis en las arterias carótidas, especialmente en el caso de presentar placas inestables<sup>(119)</sup>. En cuanto a la fibrilación auricular, en un estudio realizado en población sana, se observó que la presencia de marcadores de inflamación de forma conjunta, entre ellos el fibrinógeno, se asociaba con la aparición a largo plazo de esta arritmia en varones de edad media<sup>(120)</sup>.

La relación observada entre los niveles de fibrinógeno elevados y la hemorragia cerebral parece estar relacionada con el proceso inflamatorio asociado a la misma<sup>(121)</sup>.

### Arteriopatía periférica

La arteriopatía periférica se asocia con altas tasas de mortalidad debido a la presencia de un mayor número de eventos cardio y cerebrovasculares y la mortalidad asociada a los mismos<sup>(122, 123)</sup>. El fibrinógeno se ha asociado, junto a otros marcadores de inflamación, con la presencia de aterosclerosis sistémica incluso en estadios tempranos<sup>(124-126)</sup>, de forma que tanto el daño inflamatorio a nivel del endotelio como los procesos que se desencadenan posteriormente y que conducen a la activación de la cascada de la coagulación, juegan un papel importante en la aparición de la isquemia asociada a la arteriopatía periférica<sup>(127)</sup>.

En la actualidad se considera un marcador fiable de aterosclerosis subclínica y clínica, incluso en fases avanzadas de la enfermedad<sup>(128)</sup>. También



se ha observado cómo los niveles de fibrinógeno varían en relación al grado de isquemia existente, de manera que si ésta mejora, los niveles de fibrinógeno disminuyen, aunque siguen siendo más altos que en las personas sanas<sup>(127)</sup>.

Por otro lado, los niveles elevados de fibrinógeno se han asociado con re-estenosis tras el tratamiento con angioplastia transluminal percutánea<sup>(129)</sup> y se han realizado varios estudios en los que se observa una disminución de los mismos tras el tratamiento de la arteriopatía periférica<sup>(127)</sup>.

Así pues, la asociación entre el fibrinógeno y la arteriopatía periférica está consolidada, considerándose en la actualidad un potencial factor de riesgo para valorar su progresión y con una puerta abierta para la posibilidad de su uso en la evaluación de la eficacia de la actitud terapéutica<sup>(127)</sup>.

### Hipertensión arterial

Actualmente se acepta la existencia de niveles más altos de fibrinógeno en los hipertensos que en los no hipertensos<sup>(130,131)</sup>. También se ha observado una elevación del fibrinógeno en sujetos prehipertensos en comparación con los normotensos<sup>(132)</sup>. Lo que no se ha establecido es una relación causal, pero se postulan diversos mecanismos por los que esta relación podría existir.

Por un lado, la HTA se ha relacionado con un aumento de la viscosidad sanguínea. El fibrinógeno es uno de los mayores contribuyentes a la misma, y de hecho se encuentra elevado cuando la viscosidad es mayor, asociándose de esta forma al aumento de la presión arterial<sup>(131,133)</sup>. La viscosidad sanguínea no sólo se asocia con la HTA, sino también con el infarto cerebral o la cardiopatía isquémica<sup>(134)</sup>. Por otro lado, otros marcadores de inflamación, como la IL-6, que como ya se ha mencionado está directamente relacionada con la síntesis hepática de fibrinógeno, también se han encontrado elevados en sujetos hipertensos<sup>(135)</sup>, hecho que podría condicionar la elevación de los niveles de fibrinógeno.

### Diabetes mellitus

A pesar de no ser en sí misma una ECV, se incluye en este apartado por su alta asociación con el resto.

La relación entre el fibrinógeno y la diabetes mellitus (DM) ha sido ampliamente estudiada, debido en parte al gran riesgo de aparición de enfermedad aterotrombótica en las personas diabéticas. De hecho, las ECV son la principal causa de morbilidad y mortalidad en esta población. Se ha observado que la resistencia a la insulina se asocia a un mayor riesgo de trombosis con dos mecanismos implicados: disminución de fibrinólisis y aumento de factores asociados a la trombosis, entre ellos el fibrinógeno<sup>(136)</sup>.

Los niveles de fibrinógeno se encuentran elevados en los diabéticos, en los sujetos con glucemia basal alterada e incluso aparecen altos, junto a otros marcadores de inflamación, varios años antes del diagnóstico de la enfermedad, aunque este hecho puede estar condicionado por el IMC<sup>(137,138)</sup>. Esta asociación no sólo está presente en los diabéticos tipo 2, sino también en los de tipo 1, independientemente de la presencia de otros factores como la obesidad o el control glucémico, presentándose de manera conjunta con la elevación de otros marcadores como la IL-6<sup>(139)</sup>.

Los niveles de esta proteína en la población diabética se relacionan con la edad, el sexo, el IMC y la resistencia a la insulina, así como con la presencia de complicaciones microvasculares relacionadas con la DM, como la retinopatía o la nefropatía diabéticas<sup>(140-142)</sup>.

Se ha observado que los niveles de fibrinógeno son más elevados cuando existe un peor control metabólico, hecho que puede estar influenciado en parte por un deterioro de la función pulmonar<sup>(143)</sup>. La mejora de este control metabólico no siempre disminuye los niveles de fibrinógeno, pero sí lo hace la utilización de algunos fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina como la metformina<sup>(136)</sup>.

Además de una elevación cuantitativa, la DM puede afectar de manera cualitativa al fibrinógeno. Los niveles elevados de glucemia pueden producir

glicación de las proteínas circulantes, entre ellas el fibrinógeno y alterar su funcionamiento. Este hecho afectaría a la estructura del coágulo de fibrina, dificultando la actuación sobre el mismo de las moléculas encargadas de su degradación; así, se ha observado que se produce un descenso de las uniones entre el plasminógeno y el activador del plasminógeno tisular, lo que ocasiona una menor producción de plasmina y por tanto menor degradación del coágulo<sup>(136)</sup>.

A pesar de todo, la asociación del fibrinógeno con la aparición de eventos y la mortalidad en diabéticos no está establecida; por un lado, no está claro que existan diferencias con respecto a la población no diabética<sup>(144)</sup> y por otro, está condicionada por la posible influencia de otros factores como la IL-6<sup>(145)</sup>.

## 1.5- El riesgo cardiovascular

### 1.5.1- La medida del riesgo

En los últimos años, gracias al desarrollo de nuevos tratamientos, ha disminuido la mortalidad tras los eventos cardiovasculares; sin embargo, este descenso de la mortalidad se asocia con un aumento en la incapacidad. Por ello son necesarios más esfuerzos en el ámbito preventivo así como el desarrollo de nuevas técnicas que ayuden a predecir mejor el riesgo cardiovascular individual, sobre todo en personas jóvenes. Esta ayuda puede proceder de los biomarcadores y de las técnicas de imagen<sup>(146,147)</sup>.

La identificación del origen de las enfermedades cardiovasculares comenzó a mediados del siglo XX con la puesta en marcha de varios estudios epidemiológicos<sup>(148-150)</sup>. Con el estudio *Framingham*<sup>(150)</sup> se acuñó el término “factor de riesgo”, que actualmente se considera como una característica que se puede medir y que tiene capacidad predictiva independiente y significativa del riesgo de presentar la enfermedad<sup>(151)</sup>.

Los FRCV clásicos incluyen el tabaquismo, la HTA, la hipercolesterolemia y la DM. A éstos se han ido añadiendo otros como la edad, la obesidad, la inactividad física o diferentes alteraciones del perfil lipídico, entre otros. Así, se pueden considerar distintos grupos que los engloban y clasifican; el más extendido los divide en “modificables” y “no modificables”, pero también se puede hablar de relaciones con la genética, el estilo de vida, factores ambientales, marcadores bioquímicos y marcadores de enfermedad subclínica, ligando cada grupo a un momento diferente de la evolución de la enfermedad<sup>(151)</sup>.

Actualmente existen diferentes fórmulas para el cálculo del riesgo cardiovascular; son una buena herramienta para establecer prioridades, sobre todo en prevención primaria<sup>(152)</sup>. Con estas fórmulas se han diseñado tablas de riesgo que permiten, de manera sencilla, estimar el riesgo individual para así poder tomar decisiones de manera preventiva.

La existencia de estas tablas permite hacer valoraciones en la práctica clínica diaria. No obstante hay que considerar cuál de ellas se usa para realizar dicha valoración. Entre las características que debe cumplir una ecuación de estimación de riesgo se encuentran que la muestra en la que se calcula sea representativa de la población a la que se va a aplicar y lo suficientemente grande, que se compruebe su validez interna y externa, que sea fácil de aplicar y que incluya los factores de riesgo adecuados<sup>(153)</sup>.

Una de las más utilizadas en todo el mundo es la de *Framingham*, publicada por primera vez en 1991<sup>(154)</sup> y a la que posteriormente se han realizado modificaciones<sup>(155)</sup>. Se obtuvo con los datos de población americana con edades comprendidas entre los 30 y los 74 años. Se valoró tanto la morbilidad como la mortalidad por ECV, incluyendo infarto de miocardio, enfermedad coronaria y accidente cerebral vascular. Tras observar una sobreestimación del riesgo en algunos países, se desarrolló una adaptación de la misma a población española mediante datos del estudio REGICOR (*Registre Gironí del Cor*)<sup>(156)</sup>, observándose que predecía correctamente los acontecimientos coronarios en población española<sup>(157)</sup>.

Paralelamente se desarrollaron las tablas de riesgo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), basadas en datos obtenidos del seguimiento de cohortes procedentes de 11 países europeos durante 10 años <sup>(158)</sup>; incluía población entre 40 y 65 años seleccionada de varios estudios de cohortes en su mayoría de origen poblacional y se valoró mortalidad por enfermedad cardiovascular. Se ha realizado una calibración de las mismas para aplicarla en población española<sup>(159)</sup>.

En los últimos años ha habido una nueva revisión de la propuesta de *Framingham* realizada por *D'Agostino*<sup>(160)</sup> que permite una estimación del riesgo más cercana a la real en poblaciones en las que hasta ahora se sobreestimaba. Esta fórmula se ha valorado en población española y se considera que puede ser utilizada en atención primaria para el cálculo del riesgo cardiovascular<sup>(161)</sup>.

Por último, recientemente se ha publicado una nueva ecuación de riesgo realizada con los datos de varios estudios de cohortes realizados en nuestro país, la ecuación ERICE<sup>(162)</sup>. La población estudiada ha sido población general mayor de 30 años de diferentes zonas de España, valorando la aparición de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Aunque todavía está pendiente su validación, el cálculo del riesgo con esta opción podría ser útil en la práctica clínica.

### **1.5.2- Los marcadores de riesgo**

El estudio de nuevos condicionantes que ayudasen a explicar mejor la aparición de las ECV hizo que se acuñara el término de “marcadores de riesgo” para referirse a todos aquéllos que, estando asociados con la enfermedad, no tienen una relación causal establecida con la misma. Hasta su inclusión o no como factores de riesgo, es necesario realizar estudios que avalen su utilidad, sobre todo si el objetivo es utilizarlos en la práctica clínica diaria. Los criterios para dar este paso incluyen la capacidad predictiva a corto, medio y largo plazo, una medida estandarizada disponible, el conocimiento de su variabilidad y que puedan mejorar la predicción calculada con los factores ya establecidos<sup>(163)</sup>.

En los últimos años se han descrito numerosos marcadores de riesgo cardiovascular. Muchos de ellos, especialmente los bioquímicos, también conocidos como biomarcadores, se relacionan con el proceso de aterosclerosis, pero no se utilizan de manera habitual en el cálculo del riesgo. Entre ellos, junto al fibrinógeno, se encuentra la PCR, la homocisteína, la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A-2, la cistatina C, la IL-6, el péptido natriurético tipo B, las apolipoproteínas A1 y B (apoB) y las adipocitoquinas<sup>(164)</sup>.

Actualmente una nueva puerta en la investigación se centra en los biomarcadores genéticos. Dada la gran importancia del componente genético en los niveles del fibrinógeno, ya se han desarrollado estudios a este nivel, con varios polimorfismos conocidos que pueden tener importancia en el remodelado de la pared vascular<sup>(164)</sup>.

También se está avanzando en el conocimiento de la influencia de la inmunidad sobre el riesgo cardiovascular, debido a su intervención en el proceso de la aterosclerosis. Su relación con el fibrinógeno viene dada por el papel de éste en la activación del sistema inmune. Se sabe que parte del efecto pleiotrópico de las estatinas se produce a este nivel, por lo que la profundización en su estudio puede ayudar a mejorar el cálculo del riesgo y el tratamiento de la enfermedad<sup>(165)</sup>.

La importancia del estudio de los nuevos biomarcadores radica en que no todo el riesgo cardiovascular se explica con los factores de riesgo establecidos. El porcentaje de riesgo explicado por los FRCV clásicos varía según los estudios y dependiendo de los eventos considerados.

El poder predictivo de los modelos para el cálculo del riesgo disponibles actualmente es aceptable, pero no es completo, hecho evidenciado en diferentes estudios de validación de los modelos en poblaciones diversas. En una recopilación de estudios de cohortes<sup>(166)</sup> se observó que entre el 87 y el 100 % de los eventos fatales presentaban algún factor de riesgo; en el caso de los eventos no fatales oscilaba entre el 87% en las mujeres y el 92 % en los varones. Al analizar 14 ensayos clínicos internacionales<sup>(167)</sup>, alguno de los

factores aparecía en el 81 % de los varones y en el 85 % de las mujeres con diagnóstico de enfermedad coronaria.

Es evidente la gran importancia que tienen los factores de riesgo clásicos, pero queda por explicar por qué aparecen eventos en personas que no los presentan. Por ello sería necesario desarrollar nuevos modelos matemáticos que se ajusten más a la predicción real del riesgo, introduciendo para ello otros factores en los mismos, sobre todo aquéllos que tienen una mayor evidencia en su relación con la aterosclerosis<sup>(164, 168)</sup>.

Sin embargo, existen limitaciones para su aplicación en la práctica clínica. La ausencia de una causalidad demostrada, así como la inter-relación entre ellos y con otros factores de riesgo, hace que todavía no haya acuerdo en su uso para la predicción del riesgo cardiovascular. Un mayor conocimiento de los mismos puede ayudar a mejorar el pronóstico del riesgo y a priorizar intervenciones a nivel individual<sup>(169, 170)</sup>.

La complejidad de la enfermedad cardiovascular hace que un solo biomarcador no sea suficiente para determinar y puede que ni siquiera para ajustar el nivel de riesgo individual para desarrollarla. Es más, es posible que varíe su utilidad según el nivel de riesgo y su interacción con la presencia de otros factores de riesgo<sup>(170)</sup>. Pero debido a la gran importancia sanitaria de las ECV en todo el mundo, es importante la identificación precoz de los individuos con riesgo de desarrollarlas para así poder aplicar medidas preventivas en la práctica clínica, lo que aumenta el valor de los biomarcadores y otros factores en la prevención cardiovascular<sup>(164)</sup>.

### **1.5.3- Las recomendaciones de las sociedades científicas**

Actualmente existen diferencias considerables entre las recomendaciones establecidas por las distintas sociedades científicas en el uso de estos marcadores para el cálculo del riesgo cardiovascular.

En el Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud, el único recomendado es la PCR ultrasensible (PCRus), sin especificar en qué casos se considera que puede aumentar el riesgo<sup>(171)</sup>.

Las Guías de las Sociedades Europeas, publicadas en 2012<sup>(64)</sup>, especifican el papel adicional de los nuevos marcadores, concretando que por el momento su uso debe ser limitado. Recomiendan el uso de la PCRus y la homocisteína como modificadores en individuos con riesgo cardiovascular moderado. Consideran que el valor predictivo y las limitaciones de la PCRus son similares a los del fibrinógeno, al que le dan una recomendación IIb, nivel de evidencia B, en pacientes con riesgo moderado. En general, consideran que el uso de los nuevos biomarcadores debe relegarse a grupos poblacionales concretos o con un riesgo moderado y no emplearse en prevención primaria. Estas conclusiones se apoyan en la falta de datos concluyentes a este nivel.

En cuanto a las sociedades británicas<sup>(172)</sup>, en sus recomendaciones del 2014, dedican un apartado a los biomarcadores, mencionando el fibrinógeno, la PCR, la IL-6, el péptido natriurético tipo B, la apolipoproteína A1, la apoB y la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2. Resaltan que no es necesario demostrar un papel etiológico para tener valor en el cálculo del riesgo cardiovascular, pero concluyen que de momento no recomiendan su uso debido una escasa aportación y a una alta correlación entre ellos.

Las guías de las Sociedades Americanas<sup>(173)</sup> recomiendan su uso, en particular el de la PCR, en los casos en los que la decisión del tratamiento sea dudosa y ese dato pueda inclinar la balanza hacia uno u otro lado.

### ***1.5.4- El papel del fibrinógeno***

Por el momento, ni el fibrinógeno ni otros de los conocidos como factores de riesgo emergentes, están incluidos en ninguno de los algoritmos para el cálculo del riesgo cardiovascular, aunque se postula su uso en determinados grupos para mejorar la predicción y establecer medidas más enérgicas<sup>(174, 175)</sup>.

Como ya se ha comentado, hay numerosos estudios que han relacionado los niveles de fibrinógeno con FRCV como la edad, el tabaquismo, el ejercicio físico, la obesidad, los niveles de colesterol, la HTA y la DM, así como con la presencia de lesiones asintomáticas en las arterias, inicio del proceso de aterosclerosis<sup>(125,176,177)</sup>. Esta relación se modifica a lo largo del



tiempo, de forma que la aparición o empeoramiento de factores de riesgo ya existentes se asocia con un incremento en los niveles de fibrinógeno<sup>(178)</sup>. Y, a pesar de las diferentes técnicas empleadas en los diversos estudios para cuantificar los mismos, se ha observado cómo la asociación entre el fibrinógeno y las ECV es consistente aunque sólo se realice una medida aislada de la proteína<sup>(12)</sup>.

Asimismo, existen evidencias que relacionan los niveles de fibrinógeno con la mortalidad cardiovascular y por todas las causas<sup>(30,31,33,34)</sup>. Recientemente se ha estudiado también su papel no sólo de forma aislada, sino en asociación con otros marcadores de inflamación como la PCR o la IL-6<sup>(179)</sup>; los resultados han sido similares, observándose una mayor mortalidad cardiovascular asociada a mayores niveles de inflamación.

Se ha aconsejado su inclusión en las fórmulas para el cálculo del riesgo cardiovascular, debido a su asociación con lesiones precoces a nivel de la íntima arterial<sup>(180)</sup>. Se ha observado que dicha inclusión en sujetos con riesgo intermedio mejoraría el cálculo del mismo, al menos en varones, independientemente de la PCR<sup>(175)</sup>. También podría mejorar la predicción, asociándose a otros marcadores, en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>(181)</sup>.

Sin embargo, su inclusión en las fórmulas para el cálculo del riesgo no se ha establecido. En el momento actual el fibrinógeno se encuentra en el grupo de los “marcadores de riesgo”, y entre las limitaciones para considerarlo un nuevo factor de riesgo se encuentran la existencia de múltiples factores de confusión que interaccionan, la ausencia de definición de los valores que se relacionan con un mayor riesgo, su asociación con otras enfermedades no cardiovasculares y la no existencia de tratamientos específicos para reducir sus niveles<sup>(64)</sup>.

La alta asociación del fibrinógeno con otros marcadores de inflamación y la falta de estudios que determinen su causalidad<sup>(182)</sup>, hacen que otros autores sólo propugnen su uso como marcador de riesgo<sup>(178)</sup> o incluso no consideren de interés su utilización en la predicción del riesgo<sup>(144)</sup>.

Estos hechos limitan su uso en la práctica clínica diaria, lo que hace necesario continuar investigando para esclarecer cuál es realmente su papel y valorar la posibilidad de incluirlo en futuros modelos predictivos.

## ***2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***



## **2.1- Justificación**

Las ECV son la primera causa de mortalidad en España y a nivel mundial; además, quienes las presentan, sufren un deterioro en su calidad de vida. Por estos motivos constituyen un importante problema de salud pública y generan altos costes económicos, tanto en procesos de hospitalización como en disminución de la productividad.

Aunque la predicción de las mismas ha mejorado mucho, todavía existen lagunas en su conocimiento, por lo que se han desarrollado numerosos estudios para valorar posibles factores de riesgo que, junto a los ya conocidos, permitan una mejor predicción de las mismas. Uno de los factores más investigados ha sido el fibrinógeno. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados, no existen conclusiones claras sobre su papel en el cálculo del riesgo cardiovascular ni en la morbilidad o la mortalidad, hechos que justifican la realización de este estudio.

Una de las limitaciones que se plantean para el uso del fibrinógeno en la predicción del riesgo cardiovascular es su asociación con otras moléculas y FRCV, hechos que dificultan la valoración del mismo como factor independiente. El estudio de su asociación con otros factores de riesgo en población general permitirá obtener más información sobre el papel de esta molécula en el cálculo del riesgo.

## **2.2- Hipótesis**

### *Hipótesis nula*

Los niveles de fibrinógeno no son predictores de la morbilidad cardiovascular, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en población general.

El fibrinógeno no se relaciona con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular en población general.

### *Hipótesis alternativa*

Los niveles de fibrinógeno son predictores de la morbilidad cardiovascular, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en población general.

El fibrinógeno se relaciona con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular en población general.

## **2.3- Objetivos**

### *Objetivo primario*

Valorar el papel pronóstico de los niveles de fibrinógeno en la morbilidad cardiovascular, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas, en una muestra de origen poblacional tras 10,6 años de seguimiento.

### *Objetivos secundarios*

Describir la relación entre los niveles de fibrinógeno y los principales factores de riesgo cardiovascular en la muestra mencionada.

Conocer la asociación entre los niveles de fibrinógeno y otras variables sociodemográficas en la misma muestra.

### ***3. MATERIAL Y MÉTODOS***





### **3.1-Tipo de estudio**

Se ha realizado un estudio de cohortes prospectivo en la provincia de Albacete.

### **3.2- Periodo de estudio**

El primer examen se realizó entre los años 1992 a 1994 y el segundo entre los años 2004 a 2006.

### **3.3- Población**

La población del estudio la constituyeron los habitantes de la provincia de Albacete con edad igual o superior a 18 años. Se consideraron los habitantes censados en el año 1991.

La población en la provincia de Albacete en al año 1991 era de 342.677 habitantes; la densidad de población de 23 habitantes por kilómetro cuadrado ( $\text{km}^2$ ), inferior a la del resto del país que estaba en torno a los 77 habitantes por  $\text{km}^2$ . La provincia de Albacete contaba con cinco núcleos principales de población, el mayor de los cuales era Albacete ciudad, que en esa fecha tenía 103.023 habitantes, el 30,1% de la provincia; los otros cuatro núcleos eran Hellín, Almansa, Villarrobledo y La Roda. Entre estas cinco ciudades se encontraba el 61,5 % de la población, lo que indicaba una concentración de la población en los municipios más grandes con la correspondiente disminución de la población rural<sup>(183)</sup>.

El índice de envejecimiento era del 64 %, similar al del resto de España que era del 65%. La pirámide de población, al igual que en el resto del país, era de tipo regresivo, con un descenso entre los 35 y los 55 años. De entre los mayores de 18 años, el 50,26 % se encontraban entre los 18 y los 44 años, un 27,28 % entre los 45 y los 64 años y el 19,46 % tenían 65 años o más. En cuanto al sexo, en la población total de la provincia de Albacete, el 50,33 % eran mujeres y el 49,67 % varones. De entre los que tenían 18 años o más, el 53,6% eran mujeres y el 46,2 % hombres; estos datos también eran similares para la población española (48,24 % de varones y 51,76 % de mujeres)<sup>(183)</sup>.

### 3.4- Muestra

#### 3.4.1- Cálculo del tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó teniendo en cuenta los datos de un estudio realizado sobre población asistida en Albacete<sup>(184)</sup>. En este estudio se observó una prevalencia de arteriopatía periférica de miembros inferiores del 1,4 % en una muestra de 970 individuos, siendo ésta la menor prevalencia de las patologías estudiadas. Teniendo en cuenta una probabilidad de error alfa del 0,05, una precisión de 0,005 y con un intervalo de confianza entre 1,9 y 0,9, el tamaño de muestra calculado fue de 2121 sujetos.

Dado que el tamaño de la muestra inicial se obtuvo en base a una proporción esperada de arteriopatía periférica, se calculó “a posteriori” la potencia de este estudio. Asumiendo una confianza del 95%, una proporción esperada de censura del 77%, una proporción de exposición del 20%<sup>(28)</sup> y una *hazard ratio* (HR) de 1,6, se calculó la potencia para contrastar una HR diferente de 1. El valor obtenido de la potencia fue del 88,6 %.

#### 3.4.2- Selección de la muestra

Para la selección de la muestra se realizó un muestreo estratificado y bietápico, con etapas proporcionales al tamaño de la población que contienen. Primero se estratificó en grupos, atendiendo al tamaño de las poblaciones de residencia. A continuación se exponen las características de cada estrato:

Estrato	Tamaño poblacional	Porcentaje
N	Población total (339.268)	100
A	Albacete ciudad	39,7%
C	Más de 10.000 habitantes	23,3%
F	Entre 2001 y 10.000 habitantes	20,8%
I	Entre 501 y 2000 habitantes	14,5%
L	Menos de 501 habitantes	1,7%

Una vez estratificada la muestra, en una primera etapa se seleccionaron las poblaciones a estudiar en cada estrato. Para ello se utilizó la técnica por conglomerados: cada núcleo de población dentro de un estrato se consideró un conglomerado. Posteriormente, en una segunda etapa, se seleccionó la muestra de cada población mediante muestreo sistemático de arranque aleatorio.

A continuación se exponen las características de selección de los conglomerados dentro de cada estrato.

Estrato “A” (Albacete ciudad):

Población acumulada: 134.584 habitantes.

Muestra: 843.

Estrato “C” (poblaciones de más de 10.000 habitantes):

Conglomerados  $M=4$ .

Población acumulada: 78.890 habitantes.

Intervalo de sección ( $m=2$ );  $l=78.890/2= 39.445$  habitantes.

Cálculo de R (número aleatorio entre 1 y 39.445):  $R= 10.312$ .

$m1= R+l=$  Almansa. Muestra: 247.

$m2= R+2l=$  La Roda. Muestra: 246.

Estrato “F” (poblaciones de entre 2001 y 10.000 habitantes):

Conglomerados  $M=20$ .

Población acumulada: 70.569 habitantes.

Intervalo de sección ( $m=5$ );  $l=70.569/5= 10.018$  habitantes.

Cálculo de R:  $R= 10.018$

$m1= 10.018$

$m2= 24.131$

$m3= 38.244$

$m4= 52.357$

$m5= 66.470$

Estrato “I” (poblaciones entre 501 y 2.000 habitantes):

Conglomerados  $M=47$ .

Población acumulada: 49.356 habitantes.

Intervalo de sección ( $m=11$ );  $l=49.356/11= 4.486$  habitantes.

Cálculo de R: R= 218

$$m1= 218$$

$$m2= 4.704$$

$$m3= 9.190$$

$$m4= 13.673$$

$$m5= 18.162$$

$$m6= 22.648$$

$$m7= 27.134$$

$$m8= 31.620$$

$$m9= 36.106$$

$$m10= 40.592$$

$$m11= 45.078$$

Estrato "L" (poblaciones de menos de 501 habitantes):

Conglomerados M=17.

Población acumulada: 5.329 habitantes.

Intervalo de sección (m=3);  $I=5.329/3= 1.776$  habitantes.

Cálculo de R: R= 218.

$$m1= 868$$

$$m2= 2.644$$

$$m3= 4.420$$

A continuación, en las tablas 1 a 5, se exponen los municipios incluidos en cada estrato, el número de habitantes y la población acumulada. Asimismo, se especifica la muestra definitiva seleccionada en cada población.

**Tabla 1. Estrato poblacional "A".**

Municipios	Habitantes	Población acumulada	Muestra	Porcentaje <sup>(*)</sup>
Albacete capital	134.584	134.584	843	39,73%

\* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la provincia.

**Tabla 2. Estrato poblacional "C".**

Municipios	Habitantes	Población acumulada	Muestra	Porcentaje <sup>(*)</sup>
Almansa	22.373	22.373	247	23,29%
Hellín	23.261	45.634	0	
La Roda	12.900	58.534	246	
Villarrobledo	20.356	78.890	0	

\* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la provincia.

**Tabla 3. Estrato poblacional "F".**

Municipios	Habitantes	Población acumulada	Muestra	Porcentaje <sup>(*)</sup>
Alcaraz	2.087	2.087	0	20,83 %
Alpera	2.226	4.313	0	
Balazote	2.077	6.390	0	
El Bonillo	3.254	9.644	0	
Casas Ibáñez	3.822	13.466	88	
Caudete	7.763	21.229	0	
Chinchilla	3.319	24.548	88	
Elche de la Sierra	3.775	28.323	0	
Fuenteálamo	2.302	30.625	0	
La Gineta	2.123	32.748	0	
Madrigueras	4.304	37.052	0	
Montealegre del Castillo	2.193	39.254	88	
Munera	3.842	43.087	0	
Ontur	2.372	45.459	0	
Ossa de Montiel	2.594	48.053	0	
Tarazona de la Mancha	5.726	53.779	89	
Tobarra	7.187	60.966	0	
Valdeganga	2.057	63.023	0	
Villamalea	3.275	66.298	0	
Yeste	4.271	70.569	89	

\* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la provincia.

Tabla 4. Estrato poblacional "I".

Municipios	Habitantes	Población acumulada	Muestra	Porcentaje <sup>(*)</sup>
Abengibre	1.048	1.048	28	
Alatoz	713	1.761	0	
Albatana	899	2.660	0	
Alborea	735	3.395	0	
Alcadozo	750	4.145	0	
Alcalá del Júcar	1.069	5.214	28	
Ayna	1.025	6.239	0	
El Ballesterio	613	6.852	0	
Barrax	1.911	8.763	0	
Bienservida	872	9.635	28	
Bogarra	1.425	11.060	0	
Bonete	1.253	12.313	0	
Carcelén	746	13.053	0	
Casas de Juan Núñez	1.204	14.263	28	
Casas de Lázaro	518	14.718	0	
Casas de Ves	1.027	15.808	0	
Cenizate	1003	16.811	0	
Férez	780	17.591	0	
Fuentealbilla	1.825	19.416	28	
Higueruela	1.288	10.704	0	
Hoya Gonzalo	739	21.443	0	
Jorquera	691	22.134	0	14,6 %
Letur	1.295	23.429	28	
Lezuza	1.929	25.358	0	
Liétor	1.738	27.096	0	
Mahora	1.343	28.439	28	
Minaya	1.915	30.354	0	
Molinicos	1.613	31.967	0	
Navas de Jorquera	597	32.564	28	
Nerpio	1.972	34.536	0	
Paterna	565	35.101	0	
Peñas de San Pedro	1.258	36.359	0	
Pétrola	1.052	37.411	28	
Povedilla	755	38.166	0	
Pozohondo	1.823	39.989	0	
Pozuelo	662	40.651	0	
Riópar	1.282	41.993	28	
Salobre	638	42.571	0	
San Pedro	1.324	43.895	0	
Socovos	1.982	45.877	29	
Villalgordo del Júcar	1.213	47.090	0	
Villapalacios	990	48.080	0	
Villaverde de Guadalimar	656	48.736	0	
Viveros	620	49.356	0	

\* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la provincia.

**Tabla 5. Estrato poblacional "L".**

Municipios	Habitantes	Población acumulada	Muestra	Porcentaje <sup>(*)</sup>
Balsa de Ves	199	199	0	1,6 %
Corral Rubio	452	651	0	
Cotillas	274	925	11	
Fuensanta	407	1.332	0	
Golosalvo	119	1.451	0	
La Herrera	443	1.894	0	
El Masegoso	160	2.054	0	
Montalvos	85	2.139	0	
Motilleja	475	2.614	0	
Peñascosa	417	3.031	11	
Pozolorente	477	3.508	0	
La Recueja	381	3.889	0	
El Robledo	410	4.299	0	
Vianos	473	4.772	0	
Villa de Ves	49	4.821	0	
Villatoya	208	5.029	11	
Villavaliante	300	5.329	0	

\* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la provincia.

### ***3.4.3- Selección y captación de los participantes***

Como ya se ha comentado previamente, los participantes fueron seleccionados mediante un proceso aleatorio.

La captación de los mismos fue por correo postal, enviándose dos cartas.

La primera se enviaba 15 días antes de la fecha prevista para la entrevista; en ella se explicaba el propósito del estudio y su desarrollo. Se citaba a los participantes en su centro de salud o consultorio, cita que se podía cambiar mediante contacto telefónico, facilitándose el número para hacerlo en la propia carta.

En la segunda carta, recibida durante la semana previa a la visita, se recordaba la fecha de la misma y se adjuntaba un breve resumen del estudio y del reconocimiento. Se volvía a facilitar un número de teléfono para el cambio de la cita si no se podía acudir a la misma.

A todos aquéllos que no acudieron a la cita ni contactaron telefónicamente se les remitió una tarjeta franqueada para valorar si querían participar en el estudio; en caso afirmativo podían proporcionar un teléfono de contacto para concretar una nueva cita.

En el segundo examen la captación fue similar, con la diferencia de que no se envió la tarjeta franqueada a los que no acudieron, sino que se contactó telefónicamente con ellos para confirmar si deseaban participar en el estudio.

#### ***3.4.4- Criterios de inclusión y exclusión***

Los criterios de inclusión eran tener 18 años o más y ser residente en la provincia de Albacete.

No se aplicaron criterios de exclusión.

### ***3.5- Recogida de información y variables***

#### ***3.5.1- Recogida de información***

La información fue recogida en los centros de salud a los que estaban adscritos los participantes. Se solicitó permiso a la Dirección Provincial del Instituto Nacional de la Salud y a la Delegación Provincial de Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha para la recogida de datos del primer examen y posteriormente, al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, para la recogida de datos del segundo examen. Todos los organismos aprobaron la cesión de los centros de salud y consultorios en los que tuvo lugar la recogida de datos durante la labor de campo.

Previamente a las citas, se informó sobre el estudio a los Equipos de Atención Primaria de los centros de salud seleccionados.

La información fue recogida por entrevistadores entrenados pertenecientes al Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete. Previamente al inicio, se unificaron criterios tanto para la recogida de datos



como para las técnicas exploratorias, con el fin de minimizar las diferencias entre los observadores.

En el primer examen, entre dos y cuatro miembros del grupo se desplazaron a los centros de salud o consultorios locales. Se realizó una encuesta estructurada, exploración física y exploraciones complementarias en el mismo momento del examen, a excepción de la extracción sanguínea que se realizó al día siguiente de la entrevista. Esta extracción se realizó en condiciones estandarizadas, tras 10-12 horas de ayuno con el paciente sentado y venostasis mínima.

En el segundo examen, los datos fueron recogidos por tres entrevistadores que fueron entrenados previamente tras la unificación de los criterios. Para ello realizaron la entrevista, la cual incluía la recogida específica de datos acerca de la morbilidad sucedida en este período, y la exploración física ante expertos que simulaban ser participantes. También se realizó todo en el mismo acto, salvo el análisis de sangre que se llevó a cabo al día siguiente.

### **3.5.2- Variables**

A continuación se describen las variables registradas y analizadas.

#### Primer examen

Se registraron datos sociodemográficos (fecha de nacimiento, sexo), antecedentes personales de cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica de miembros inferiores, patología cerebrovascular, HTA, DM e hipercolesterolemia. Se realizó exploración física con determinación de peso, talla y presión arterial. También se realizó electrocardiograma. Para definir las variables se utilizaron los estándares establecidos. En el Anexo 1 se adjunta la hoja de recogida de datos.

**Edad.** Expresada en años. Definida como la fecha de reconocimiento menos la fecha de nacimiento.

**Sexo.** Definido como masculino o femenino.

**Hábito tabáquico.** Se recogieron los datos necesarios para evaluar la cantidad y cualidad del hábito, así como la duración del mismo. Se consideraron fumadores a los que fumaban diariamente, independientemente de la cantidad y ex-fumadores, a los que llevaban sin fumar más de seis meses<sup>(185)</sup>.

**Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.** Se consideró antecedente positivo cuando algún familiar de primer grado había presentado evento isquémico miocárdico antes de haber cumplido los 56 años. Se eligió esta edad por los datos disponibles en aquel momento sobre la agregación familiar de la cardiopatía isquémica<sup>(186,187)</sup>.

#### **Antecedentes personales:**

**Cardiopatía isquémica.** Para esta variable y sus subdivisiones se utilizaron las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología<sup>(188)</sup>; en el caso de los grados de angor estable se siguieron las recomendaciones de la *Canadian Cardiovascular Society*<sup>(189)</sup>. Se consideró que un participante presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica cuando se daba alguna de las siguientes características:

- Angor grado I. La actividad física diaria (subir escaleras, caminar) no causa dolor. El dolor aparece con los esfuerzos de carácter extenuante, rápidos o prolongados.
- Angor grado II. Se presenta ligera limitación de la actividad. El dolor aparece caminando o subiendo escaleras, después de las comidas, en tiempo frío, con viento, en situación de estrés emocional o dentro de la primera hora tras levantarse por la mañana. También al caminar tres manzanas o subir más de un piso de escaleras, a paso normal y en condiciones normales.
- Angor grado III. Existe una limitación importante de la actividad física. Aparece dolor al caminar una o dos manzanas en terreno llano o subir un piso de escaleras a paso normal y en condiciones normales.

- Angor grado IV. No se puede realizar ninguna actividad física sin que aparezca dolor.
- Angor de Prinzmetal. Debía estar documentado con un informe clínico que incluyera descripción del electrocardiograma durante la crisis o demostración mediante *Holter*.
- Angor inestable. Incluye todos los episodios de angor no encuadrables en los procesos anteriores.
- Infarto de miocardio. Debía estar documentado mediante informe clínico o que el electrocardiograma basal permitiera su localización de manera inequívoca.

Se hizo distinción entre portador de cardiopatía isquémica en general, para aquéllos en los que estuviese documentado con informe, y portador de cardiopatía isquémica asintomático, para aquéllos en los que, sin existir el dato en la anamnesis, se podía localizar de manera inequívoca un infarto en fase crónica en el electrocardiograma: q con criterios de necrosis, presencia de R donde no debía haberla o ausencia de crecimiento de r no explicable por otras causas<sup>(190)</sup>.

**Arteriopatía periférica.** Para esta variable se utilizó la clasificación clínica de *La Fontaine* modificada, la cual contemplaba cuatro estadios<sup>(191)</sup>. El primer estadio fue excluido debido a su imprecisión conceptual y a la posibilidad de que otra patología sea la responsable de los signos y síntomas que lo definen.

**Patología vascular cerebral.** Se han considerado las siguientes definiciones:

- Accidente cerebrovascular. Existe déficit neurológico permanente y objetivable.
- Déficit neurológico isquémico reversible. Existe documentación clínica que permite confirmar que existieron síntomas neurológicos que se prolongaron más de 24

horas, pero que se resolvieron completamente con cierta rapidez.

- Ataque isquémico transitorio. Existe documentación clínica de que ha existido un déficit neurológico de menos de 24 horas de evolución y con resolución completa de los síntomas<sup>(192)</sup>.

**Hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia.** Se recogieron como positivos cuando existía tratamiento farmacológico para alguno de ellos o cuando en la anamnesis se reconocía diagnóstico por parte de su médico, con confirmación posterior, aunque no estuviera realizando dicho tratamiento. Los criterios para el diagnóstico se exponen en apartados posteriores.

**Peso.** Se ha expresado en kilogramos (kg) y se obtuvo con las básculas disponibles en los centros de salud y consultorios locales, con un rango de 0,1 a 150 kg y una precisión de 0,1 kg. Se ha determinado con el participante colocado en el centro de la báscula en ropa interior y descalzo, erecto, de espaldas al registro de medida y sin que el cuerpo mantenga contacto con ningún objeto alrededor.

**Talla.** Expresada en centímetros (cm), se midió con un tallímetro portador de un plano triangular que se apoyaba en la cabeza, con rango entre 1 y 200 cm y una precisión de 0,1 cm. Los participantes se midieron descalzos, en bipedestación, con la cabeza alineada siguiendo la línea trago-comisural y con los talones, glúteos, parte alta de la espalda y región occipital en contacto con el plano vertical del tallímetro.

**Presión arterial.** Se expresó en milímetros de mercurio (mm de Hg). Para su medida se siguieron las pautas recomendadas en el Consenso para el control de la hipertensión arterial en España, publicado en 1990 por el Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>(193)</sup>. Se resumen a continuación los principales aspectos:

- Equipo. Constaba de esfigmomanómetro de columna de mercurio con menisco claramente visible y comprobación

de su permanencia a cero antes del inicio del inflado y estetoscopio. El manguito utilizado era de 35 cm y cámara de 12,5 cm. Si el perímetro del brazo era superior al 80%, se utilizó el manguito de obesos. El dispositivo de inflado-desinflado se hizo con válvula de liberación controlada que permitía descender 2 mm de Hg por cada segundo o latido cardíaco.

- Procedimiento. Se explicaba al participante la técnica de medida. Debía estar sentado, comenzando la medida al menos 3 minutos después. El brazo se mantenía apoyado y horizontal con el manguito a la altura del corazón. El manguito se colocó sobre el brazo libre de ropa y el borde de la cámara hinchable 2-3 cm por encima de la fosa antecubital. El manómetro se colocó en posición vertical, a la altura de los ojos del observador y a una distancia no superior a un metro. Para calcular la presión de inflado, se obtuvo previamente la presión de pulso radial, realizando un inflado 30 mm de Hg superior a la misma. El estetoscopio se colocó sobre la máxima pulsación humeral sin tocar el manguito. Se consideró presión arterial sistólica a la que coincidía con el primer ruido de *Korotkoff* seguido al menos de otros dos sincrónicos con el pulso. Se utilizó el quinto ruido para la presión arterial diastólica; cuando no fue posible se midió en la fase 4. Se realizaron dos medidas separadas entre 3 y 5 minutos, considerándose la menor de ellas.

Para minimizar las diferencias interobservador, todos los observadores fueron evaluados con un test de validación antes y después de realizar el trabajo de campo.

**Electrocardiograma.** Se recogieron las doce derivaciones. Se midieron la frecuencia cardíaca, el eje eléctrico, los espacios y los intervalos clásicos. Se

evaluaron infartos y sus localizaciones, arritmias y presencia de hipertrofia ventricular izquierda.

### **Variables analíticas.**

Se realizaron todas en el mismo laboratorio. Los participantes acudieron al análisis tras un ayuno de 10-12 horas y se determinaron los parámetros expuestos a continuación:

**Glucemia.** Se realizó mediante determinación enzimática, por glucosa oxidasa, en un analizador *Cobas Mira (Roche)*. La glucosa presente en las muestras se valoró por medio de una reacción que se describe brevemente: mediante glucosa oxidasa se transformaba en ácido glucurónico + agua oxigenada + fenol + amino 4 antipirina; a través de peroxidasa, pasaban a quinoneimina + 4 agua. Se utilizó suero para la muestra y el reactivo era glucosa enzimática *PAP de Biomerieux*. El valor se expresa en mg/dl.

**Colesterol total.** Realizado mediante determinación enzimática en un analizador *Cobas Mira*. La reacción utilizada fue la siguiente: colesterol esterificado mediante colesterol esterasa se transformaba en colesterol + ácidos grasos; colesterol, mediante colesterol oxidasa, pasaban a colestén-4,  $\alpha$ -3 + agua oxigenada; 2 agua oxigenada + fenol + amino 4 antipirina por acción de una peroxidasa pasaban a quinoneimina + 4 agua. Se utilizó suero como muestra y como reactivo el colesterol enzimático *PAP de Biomerieux*. El valor se expresa en mg/dl.

**Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL).** Se realizó mediante la técnica basada en la precipitación con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio en un analizador *Cobas Mira*. Se realizaba la precipitación de las lipoproteínas de baja densidad con las sustancias mencionadas; tras centrifugación, en el sobrenadante permanecían las lipoproteínas de alta densidad. La determinación del cHDL se realizaba con la misma técnica que el colesterol total. Como muestra se utilizó suero y como reactivo el cHDL de *Roche* para la

precipitación y el colesterol enzimático PAP para la valoración de los niveles. El valor se expresa en mg/dl.

**Triglicéridos.** Se realizó con determinación enzimática en un analizador *Cobas Mira*. Expresado en mg/dl.

**Fibrinógeno.** Su medida se realizó mediante determinación cronométrica en un aparato automático tipo Option 2 según la técnica de *Clauss* (*Clauss Ortho QFA [Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany]*). Se utilizó como muestra plasma con citrato trisódico en concentración de 0,11 moles/litro y como reactivo el *Fibrinomat Option*. El valor se expresa en mg/dl.

#### Cálculo de otras variables

De modo indirecto, con los datos registrados se han calculado las siguientes variables:

**Hipertensión arterial.** Se ha considerado que existía HTA cuando había diagnóstico clínico, el sujeto estaba en tratamiento con fármacos antihipertensivos o cuando las cifras de la presión arterial eran superiores a 140/90 mm de Hg<sup>(193)</sup>.

**Diabetes mellitus.** Se ha considerado que el participante padecía DM si existía diagnóstico previo de diabetes, se encontraba en tratamiento farmacológico o si las cifras de glucemia basal fueron iguales o superiores a 126 mg/dl en dos determinaciones<sup>(194)</sup>.

**Índice de masa corporal (IMC).** Calculado al dividir el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado.

**Obesidad.** Se ha definido según el IMC, clasificando a los participantes en los siguientes grupos<sup>(195)</sup>:

- Normopeso. Si el IMC es menor de 25 kg/m<sup>2</sup>.
- Sobrepeso. Si el IMC está entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>.
- Obesidad. Si el IMC es mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>.

**Hipercolesterolemia.** Se ha considerado que el participante presentaba hipercolesterolemia si estaba en tratamiento con fármacos hipolipemiantes o las cifras de colesterol total eran superiores a 200 mg/dl<sup>(64)</sup>.

**Paquetes-año.** Se ha calculado con los datos referidos por los participantes, como el número de cigarrillos al día multiplicado por los años de fumador y dividido por 20 cigarrillos que hay en cada paquete.

**Cociente cHDL/triglicéridos.** Se ha calculado como el cociente entre el cHDL y los triglicéridos.

### Segundo examen

En el segundo examen se realizaron entrevista estructurada, exploración física que incluía medidas antropométricas, medida de la presión arterial y realización de electrocardiograma y, a la mañana siguiente, análisis de sangre. Los datos registrados eran similares a los del primer examen. En caso de fallecimiento, se anotaba la fecha y la causa.

Las variables resultado son los nuevos eventos cardiovasculares sucedidos en el periodo de seguimiento y la mortalidad cardiovascular y por todas las causas.

A continuación se describen las características de las variables registradas que presentan alguna diferencia en relación con las del primer examen:

**Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz.** Se consideró que los participantes presentaban estos antecedentes cuando algún familiar de primer o segundo grado había sufrido un evento cardiovascular (angina de pecho, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o arteriopatía periférica de miembros inferiores) antes de los 56 años en los varones o de los 65 en las mujeres<sup>(64,196, 197)</sup>.

**Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular.** Se registraron los antecedentes personales y se consideraron eventos todos aquéllos producidos después del primer examen y hasta la finalización del



estudio. Se consideraron angor de cualquier tipo, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y arteriopatía periférica, que debían estar documentados clínicamente de manera similar al primer examen.

En el caso de fallecimiento por ECV, se consideraron todos aquéllos en los que en el certificado de defunción se especificaba como causa de muerte un evento cardiovascular, exceptuando aquéllos en los que la causa fundamental fuera discordante o insuficiente para explicar la defunción por sí misma. En los casos en los que surgían dudas se consultaban las historias clínicas tanto hospitalarias como de atención primaria.

**Antecedentes de HTA, DM y dislipidemia.** Además de su existencia, se registraron los tratamientos farmacológicos cuando éstos estaban indicados.

**Hábitos de vida.** Se registraron el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la actividad física y los hábitos alimentarios.

**Medidas antropométricas.** Además del peso y la talla, se registraron el perímetro de cintura y el diámetro sagital abdominal.

**Perímetro de cintura.** Se determinó con una cinta métrica flexible e inextensible y con un extremo libre; el rango era de 2 metros y la precisión de 0,1 cm. Se midió en la línea media entre el margen costal inferior y la cresta iliaca a nivel de la espina iliaca anterosuperior, tal y como indicaban las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad<sup>(195)</sup>. La medida se realizó en dos posiciones, bipedestación y decúbito. Fue realizada por dos observadores, considerando para el análisis la medida de las dos medidas realizadas.

**Diámetro sagital abdominal.** Se midió con los participantes en decúbito supino, con las rodillas extendidas, al mismo nivel que el perímetro de cintura y al final de una espiración. Se utilizó un aparato de fabricación propia; disponía de dos planos de madera, uno fijo sobre el que se apoyaba el participante y otro deslizante que se apoyaba en la parte superior del abdomen, así como de una escala métrica en centímetros, con rango de 1 a 52 cm y precisión de 0,1 cm.

**Presión arterial.** Se midió con un aparato electrónico, automático y validado (OMRON 907), que utiliza un método oscilométrico para la medida de la presión arterial, identificando la presión arterial sistólica y diastólica según variaciones en la onda de pulso. Se realizaron en condiciones estandarizadas al igual que en el primer examen y se repitieron en tres ocasiones, separadas cada una de ellas por dos minutos.

**Analítica.** Se realizó analítica de sangre y orina. La extracción de sangre se realizó tras un ayuno de entre 10 y 14 horas, con el paciente sentado y venostasis mínima. La muestra de sangre se obtuvo a través de un sistema de vacío (Vacutainer, BD). Se obtuvieron dos tubos con EDTA K3 (tapón malva) para hemograma, hemoglobina glicosilada y homocisteína, un tubo con citrato sódico (tapón azul) para las pruebas de coagulación, un tubo con gel y activador de la coagulación (tapón amarillo) para los parámetros lipídicos, glucosa, ácido úrico, creatinina y ferritina y un tubo no silicinado (tapón rojo) para la apoB, lipoproteína (a) [Lp(a)], PCRus e insulina.

Todas las determinaciones fueron realizadas en el laboratorio de análisis clínicos del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, a excepción de los niveles de homocisteína, apoB, Lp(a), PCRus e insulina, que fueron remitidas a su laboratorio de referencia (*Balagué Center*, Barcelona) donde se recibían al día siguiente de la extracción. Para la obtención del suero y plasma citrado, se centrifugaron los tubos en un tiempo máximo de 2 horas, congelándose una alícuota de suero a -20 °C para su posterior envío y análisis en el laboratorio de Barcelona. En el caso de la homocisteína, el tubo se centrifugó 30 minutos antes en un equipo refrigerado a 4 °C, siendo el plasma inmediatamente separado y congelado.

El hemograma se realizó en el contador hematológico ADVIA ®120, y las pruebas de coagulación en el analizador BCS®XP, ambos analizadores de *Siemens*. La hemoglobina glicosilada se determinó en el analizadora-8160 de *Menarini* por cromatografía líquida de alta eficacia de intercambio catiónico.

A continuación se enumeran los métodos y reactivos utilizados para medir los distintos parámetros. Para la glucosa, glucosa-hexoquinasa, *Roche*;

creatinina, método *Jaffé, Roche*; ferritina, inmunoturbidimetría, *Roche*; ácido úrico, uricasa, *Roche*; colesterol total, método enzimático, reactivo CHOD-PAP, *Roche*; triglicéridos, método enzimático, reactivo GPO-PAP, *Roche*; cHDL, método homogéneo de tercera generación, *Roche*. Se utilizó suero y estaban adaptados a una cadena modular DP de Roche. El cLDL fue estimado mediante la fórmula de *Friedewald*<sup>(198)</sup> cuando se cumplieron los criterios para su cálculo (nivel sérico de triglicéridos menor de 400 mg/dl).

La insulina fue determinada por quimioluminiscencia (DPC, *Immulin*), la Lp(a) y PCRus por nefelometría (Níatex Lp(a) y *Cardiophase* hsPCR, nefelómetro BN100, *Dade Behring*) y la apoB por turbidimetría (apoB *Olympus*). La homocisteína plasmática se determinó mediante inmunoanálisis de fluoresceína polarizada (FPIA, *AXSYM, Abbott*).

En la orina se cuantificaron la creatinina y la microalbuminuria con el método inmunoturbidimétrico automatizable de *Roche*.

Partiendo de las muestras de sangre venosa, se recogieron tres tubos de 5 ml con EDTA K3 como anticoagulante para la obtención de ácido desoxirribonucleico (ADN). Se extrajeron otros tres tubos de 5 ml sin aditivo para la obtención de suero. Por último se organizaron las muestras para disponer de ADN-seroteca para trabajos colaborativos con el laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

### Variables analizadas

Las variables utilizadas en este estudio han sido edad, sexo, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, tabaquismo, talla, peso, presión arterial sistólica y diastólica, glucemia, colesterol total, cHDL, triglicéridos y fibrinógeno, todos ellos al inicio del estudio, así como todas las variables calculadas mencionadas.

Las variables resultado han sido los eventos cardiovasculares sucedidos durante el periodo de seguimiento y la mortalidad, tanto cardiovascular como por todas las causas en ese mismo tiempo.

### 3.6- Análisis estadístico

Los datos, recogidos en papel, han sido transcritos a una base de datos informática; los formatos de cada variable se definieron previamente para minimizar los errores. Esta base se ha depurado con pruebas de rango y distribución de valores desconocidos. Además se han analizado las distribuciones de cada variable para detectar anomalías y descartar la existencia de errores de transcripción. Los valores desconocidos han sido evaluados para determinar si podían ser recuperados, se imputaban o se eliminaban del análisis.

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa SPSS, versión 15.0.

Las variables cuantitativas se han expresado como media y desviación estándar (DE), las cualitativas como valor exacto y porcentaje. Se ha comprobado el cumplimiento de los supuestos de normalidad mediante la aplicación de las pruebas de *Kolmogorov Smirnov* o de *Saphiro Wilks*. Para la comparación de proporciones se ha utilizado la prueba de la *ji* al cuadrado; la tendencia lineal entre los grupos se ha valorado con la prueba de *Mantel-Haenszel*. En las variables cuantitativas, la comparación de dos medias se ha hecho mediante la prueba *t de Student*; en el caso de más de dos medias se ha utilizado el análisis de la varianza de una vía, empleando el contraste *a posteriori* de *Bonferroni* cuando las varianzas entre los grupos eran homogéneas y la prueba de *Tamhane* cuando no lo eran.

El análisis del efecto del fibrinógeno sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad se ha realizado mediante regresión de Cox, tras comprobar el cumplimiento de la proporcionalidad de los riesgos instantáneos. Se ha ajustado por las variables que podían resultar confundidoras, que han sido la edad, el sexo, el consumo de tabaco, la presencia de HTA, la presencia de DM, el colesterol total, el cociente cHDL/triglicéridos, la obesidad y los antecedentes personales de ECV.

La influencia de los niveles de fibrinógeno sobre la supervivencia se ha resumido con el estimador de *Kaplan-Meier*; la comparación entre los grupos se ha realizado con el test de rangos logarítmicos.

Se ha considerado significativo en todo el análisis un valor de  $p \leq 0,05$ .

### **3.7- Aspectos éticos**

El estudio se ha realizado teniendo en cuenta la declaración de *Helsinki* y sus modificaciones<sup>(199)</sup>. El tratamiento de los datos de carácter personal se ha hecho conforme a la legislación vigente en cada momento.

Todos los participantes firmaron consentimiento informado para participar en el estudio tras recibir información sobre el mismo y poder aclarar sus dudas con los investigadores. En los casos en los que los participantes no podían leer, estuvo presente un testigo durante la explicación del estudio y la aclaración de las dudas; este testigo fue quien acreditó con su firma que se había entendido la información y que se estaba de acuerdo en participar en el estudio. La información explicada a los participantes y los modelos de consentimiento informado se incluyen en los Anexos 2 y 3.



## ***4. RESULTADOS***





## **4.1- Características de la muestra**

### **4.1.1- Valoración de las pérdidas en el primer examen**

De los 2121 seleccionados en la muestra del primer examen, respondieron positivamente el 62,3 %, siendo el tamaño definitivo de la muestra 1322. Los motivos por los que los 799 restantes no se presentaron fueron:

- Razones desconocidas por no haber contestado a ninguna de las tres cartas enviadas: 71,0 %
- Devolución de las citas por domicilio censal incorrecto: 14,6%.
- No quisieron participar y así lo expresaron: 11,1 %.
- Fallecimientos cuyos datos no estaban actualizados: 1,9 %.
- No pudieron acudir a la cita: 1,1 %. En estos casos, la mayoría no acudió por motivos laborales o por cambio de domicilio.
- Otros errores de censo: 0,2 %.

Un 53,6 % eran varones y un 46,4 % mujeres. Por edades, más de la mitad eran menores de 45 años (57,2 %), el 22,6 % tenía entre 45 y 64 años y el 20,2 % tenían una edad igual o superior a los 65 años. La edad media era de 44,6 años (DE=20).

### **4.1.2- Características de la muestra inicial**

La muestra inicial estaba pues constituida por 1322 individuos. Fueron excluidos aquéllos en los que no se disponía de alguna de las variables utilizadas en el análisis. Así, en 91 no constaba alguna de las variables analíticas, por lo que la muestra definitiva fue de 1231 participantes.

#### Edad y sexo

El 54,8 % de los participantes eran mujeres. La edad media fue de 48,5 años (DE=17,9 años), 48,3 años en las mujeres (DE=18,1 años) y en los varones 48,8 años (DE=17,7 años).

La distribución de la población por grupos de edad y sexo se expone en la tabla 6.

Tabla 6. Distribución de la muestra por grandes grupos de edad y sexo.

	Varones	Mujeres	Total
18-44 años	245 (46,1)	286 (53,9)	531
45-64 años	183 (43,3)	240 (56,7)	423
65 años o más	129 (46,6)	148 (53,4)	277
Total	557 (45,2)	674 (54,8)	1231

Los datos se expresan como cantidad exacta y (porcentaje).

#### Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica

El 10,2 % [intervalo de confianza del 95 % (IC): 8,7 a 12,1 %]] presentaban antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos [9,9 % en varones (IC: 7,7 a 12,6%) y 10,5 % en mujeres (IC: 8,4 a 13,3%);  $p=0,704$ ].

#### Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular

Un total de 41 individuos (3,3 %, IC: 2,5 a 4,5 %) tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, de los que 27 eran varones, con diferencia significativa con respecto a las mujeres ( $p < 0,01$ ). La frecuencia también era mayor en los que tenían 65 años o más, presentando antecedentes el 11,9 % (IC: 8,6 a 16,3%) frente al 0,8 % (IC: 0,4 a 1,6%) en los menores de esa edad ( $p < 0,001$ ).

En cuanto a los antecedentes de enfermedad cerebral vascular y arteriopatía periférica, eran menos frecuentes. Presentaban ambas mayor prevalencia en varones y a mayor edad, existiendo diferencias estadísticamente significativas tanto en relación al sexo ( $p < 0,05$  para ambos antecedentes) como en los grupos de edad ( $p < 0,001$ ).

#### Factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo incluidos en este estudio fueron edad, antecedentes personales de ECV, HTA, DM, tabaquismo, dislipidemia y obesidad. La prevalencia de HTA fue del 44,1 % (IC: 41,4 a 46,9 %), la de DM del 10,6 % (IC: 9,0 a 12,5%), la de tabaquismo del 31,8 % (IC: 29,2 a 34,4 %), la de hipercolesterolemia del 50,4% (IC: 47,7 a 53,2 %), la de sobrepeso 39,4%

## Resultados

(IC: 36,7 a 42,2%) y la de obesidad del 27,6 % (IC: 25,2 a 30,2%). En cuanto a los antecedentes personales de ECV estaban presentes en el 5,8 % (IC: 4,7 a 7,3 %). Estos datos se describen más detallados en la tabla 7, tanto en conjunto como separados por sexo.

**Tabla 7. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular por sexo.**

	Total	Varones	Mujeres	p
Edad (años)	48,5 (17,9)	48,8 (17,7)	48,3 (18,1)	0,604
Historia personal de ECV; n (%)	72 (5,8)	51 (9,2)	21 (3,1)	<0,001
PAS (mm Hg)	132,9 (22,1)	133,3 (19,3)	132,6 (24,2)	0,573
PAD (mm Hg)	81,4 (12,4)	81,6 (11,3)	81,1 (13,2)	0,516
HTA; n (%)	543 (44,1)	252 (45,2)	291 (43,2)	0,467
Glucemia; (mg/dl)	100,8 (59,5)	101,9 (26,8)	99,9 (31,6)	0,237
DM; n (%)	131 (10,6)	58 (10,4)	73 (10,8)	0,813
Tabaquismo; n (%)	391 (31,8)	244 (43,8)	147 (21,8)	<0,001
Paquetes-año	17,1 (19,0)	23,3 (20,8)	6,9 (8,4)	<0,001
Peso (kg)	70,4 (13,3)	75,9 (12,2)	65,8 (12,4)	<0,001
Talla (cm)	160,1 (9,4)	166,8 (7,5)	154,5 (6,8)	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,5 (4,8)	27,3 (3,99)	27,7 (5,4)	0,130
Obesidad; n (%)				
Peso normal	406 (33,0)	169 (30,3)	237 (35,2)	<0,001
Sobrepeso	485 (39,4)	259 (46,5)	226 (33,5)	
Obesidad	340 (27,6)	129 (23,2)	211 (31,3)	
Colesterol total; (mg/dl)	200,5 (39,6)	203,6 (40,2)	197,9 (39,0)	0,012
Hipercolesterolemia; n (%)	621 (50,4)	298 (53,5)	323 (47,9)	0,051
Triglicéridos (mg/dl)	104,5 (71,4)	120,2 (80,6)	91,6 (59,9)	<0,001
cHDL (mg/dl)	46,6 (10,0)	42,8(10,7)	49,9 (12,1)	<0,001
Cociente cHDL/TG	0,63 (0,4)	0,50 (0,3)	0,73 (0,4)	<0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	338,1 (71,9)	325,9 (74,3)	348,2 (68,2)	<0,001

Las variables cuantitativas se presentan como media y (desviación estándar); las cualitativas, en número exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado y la comparación entre medias con la *t de Student* para grupos independientes. n: número de participantes; ECV: enfermedad cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; mm Hg: milímetros de mercurio; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IMC : índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. TG: triglicéridos.

Se observó una mayor prevalencia de todos los FRCV con una mayor edad, exceptuando el tabaquismo, que era más frecuente entre los más jóvenes ( $p<0,01$ ), en tanto que el cHDL y el peso, eran similares entre los grupos. Los datos se exponen en la tabla 8.

Tabla 8. Distribución de los factores de riesgo por grandes grupos de edad.

	De 18 a 44 años	De 45 a 64 años	≥ 65 años	p
Historia personal de ECV; n (%)	1 (0,2)	14 (3,3)	57 (20,6)	<0,001
PAS (mm Hg)	119,3 (14,7)	138,7 (19,8)	150,3 (21,3)	<0,001*
PAD (mm Hg)	76,2 (11,5)	85,5 (11,6)	84,8 (11,6)	<0,001 <sup>†</sup>
HTA; n (%)	87 (16,4)	237 (56,0)	219 (79,1)	<0,001
Glucemia; (mg/dl)	92,0 (12,8)	104,6 (34,5)	112,0 (38,0)	<0,05*
DM; n (%)	4 (0,8)	59 (13,9)	68 (24,5)	<0,001
Tabaquismo; n (%)	267 (50,3)	90 (21,3)	34 (12,3)	<0,001
Paquetes-año	9,7 (9,9)	33,1 (24,2)	33,2 (21,9)	<0,001 <sup>†</sup>
Peso (kg)	69,0 (14,3)	72,3 (12,5)	70,1 (11,9)	<0,05 <sup>‡</sup>
Talla (m)	163,9 (9,3)	158,3 (8,3)	155,6 (8,3)	<0,001*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 (4,4)	28,9 (4,6)	29,0 (4,8)	<0,001 <sup>†</sup>
Obesidad; n (%)				
Peso normal	272 (51,2)	80 (18,9)	54 (19,5)	
Sobrepeso	177 (33,3)	197 (46,6)	111 (40,1)	<0,001
Obesidad	82 (15,4)	146 (34,5)	112 (40,4)	
Colesterol total; (mg/dl)	183,8 (37,2)	214,5 (35,6)	211,1 (38,1)	<0,001 <sup>†</sup>
Hipercolesterolemia; n (%)	159 (29,9)	292 (69,0)	170 (61,4)	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	92,6 (79,3)	112,8 (64,8)	114,7 (61,4)	<0,001 <sup>†</sup>
cHDL (mg/dl)	46,7 (12,1)	46,7 (12,0)	46,4 (11,9)	NS
Cociente cHDL/TG	0,73 (0,46)	0,56 (0,38)	0,52 (0,31)	<0,001 <sup>†</sup>
Fibrinógeno (mg/dl)	310,5 (65,8)	341,5 (62,2)	386,1 (70,8)	<0,001*

Las variables cuantitativas se presentan como media y (desviación estándar); las cualitativas, en número exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado y la comparación entre medias con el análisis de la varianza. n: número de participantes; ECV: enfermedad cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; mm Hg: milímetros de mercurio; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IMC : índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; NS: no significativa.

\*- Diferencia significativa entre los tres grupos tras aplicar la corrección de *Bonferroni* o prueba de *Tamhane* si las varianzas de las medias no eran homogéneas.

<sup>†</sup>- Diferencia significativa entre los grupos primero y segundo y entre el primero y el tercero.

<sup>‡</sup>- Diferencia significativa entre los grupos primero y segundo y entre el segundo y el tercero.

#### 4.1.3- Valoración de las pérdidas durante el seguimiento. Características de la muestra definitiva

La media de seguimiento fue de 10,6 años (DE=2,3), con un rango entre 0 y 14 años. De los 1231 participantes, 187 se perdieron durante el seguimiento, lo que supone un 15,2% de pérdidas. Se consideraron perdidos cuando no pudo obtenerse ninguna información de ellos, no acudieron a la cita, no se pudo contactar con ellos telefónicamente o cuando al contactar con ellos, rechazaron participar. Por tanto, la muestra definitiva para el estudio estuvo constituida por 1044 individuos.

En la tabla 9 se exponen las características de la muestra definitiva y las de las pérdidas. Como puede observarse, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la mayoría de las variables analizadas. La excepción la constituyeron las cifras de presión arterial, diferencia que no se daba al considerar el diagnóstico de HTA y que, por otro lado, no era clínicamente relevante.

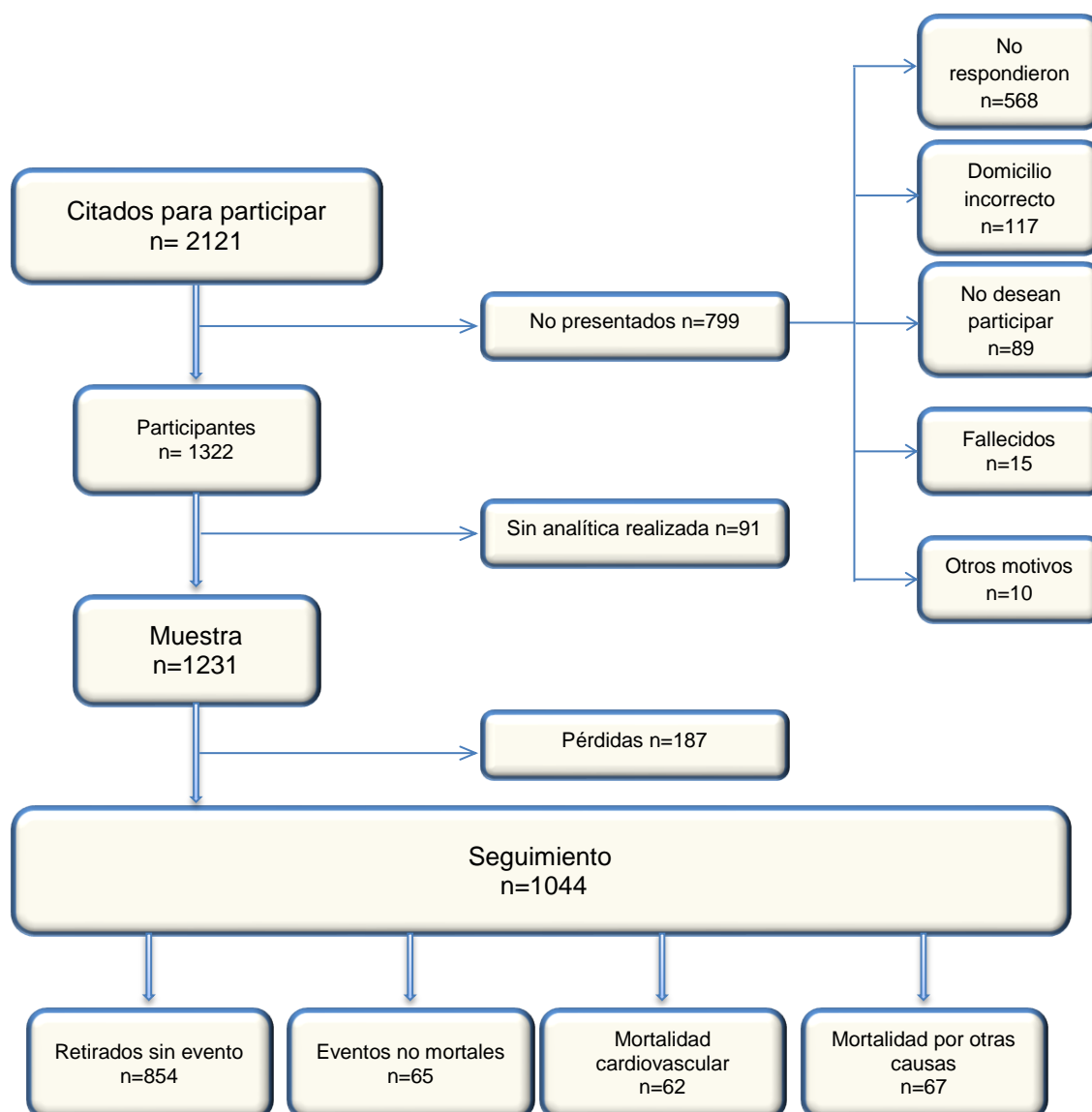
**Tabla 9. Características de los participantes en el estudio y de los individuos perdidos durante el seguimiento.**

	<b>Participantes (n=1044)</b>	<b>Pérdidas (n=187)</b>	<b>p</b>
Edad (años)	48,8 (17,7)	46,7 (18,7)	0,140
Sexo; n (%)			
Varones	465 (44,5)	92 (49,2)	0,239
Mujeres	579 (55,5)	95 (50,8)	
Antecedentes familiares CI precoz; n (%)	108 (10,3)	18(9,6)	0,765
Antecedentes personales ECV; n (%)	56 (5,4)	16 (8,6)	0,087
PAS (mm Hg)	133,5 (21,7)	130,0 (24,3)	0,048
PAD (mm Hg)	81,7 (12,2)	79,6 (13,2)	0,031
HTA; n (%)	470 (45,0)	73 (39,0)	0,129
Estado de fumador; n (%)	329 (31,5)	62 (33,2)	0,657
Paquetes-año	17,5 (19,0)	15,3 (19,0)	0,398
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 (4,9)	26,9 (4,5)	0,086
Obesidad; n (%)			
Normopeso	338 (32,4)	68 (36,4)	0,555
Sobrepeso	416 (39,8)	69 (36,9)	
Obesidad	290 (27,8)	50 (26,7)	
Glucemia (mg/dl)	101,1 (30,4)	99,2 (24,0)	0,428
DM; n (%)	112 (10,7)	19(10,2)	0,817
Colesterol (mg/dl)	201,2 (39,4)	196,8 (41,0)	0,162
Hipercolesterolemia; n (%)	532 (51,0)	89 (47,6)	0,397
Triglicéridos (mg/dl)	105,5 (72,9)	98,8 (62,4)	0,238
cHDL (mg/dl)	46,6 (12,0)	47,0 (12,3)	0,674
Fibrinógeno (mg/dl)	339,7 (72,8)	329,7 (66,2)	0,080

Las variables cuantitativas se presentan como media y (desviación estándar); las cualitativas, en número exacto y (porcentaje). La valoración de la asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado y la comparación entre medias con la *t de Student* para grupos independientes. n: número de participantes; CI: cardiopatía isquémica; ECV: enfermedad cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; IMC : índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

En la siguiente figura se muestra el proceso de participación durante el estudio, así como los eventos acontecidos durante el seguimiento.

Figura 1. Participantes incluidos en el estudio y eventos aparecidos durante el seguimiento.



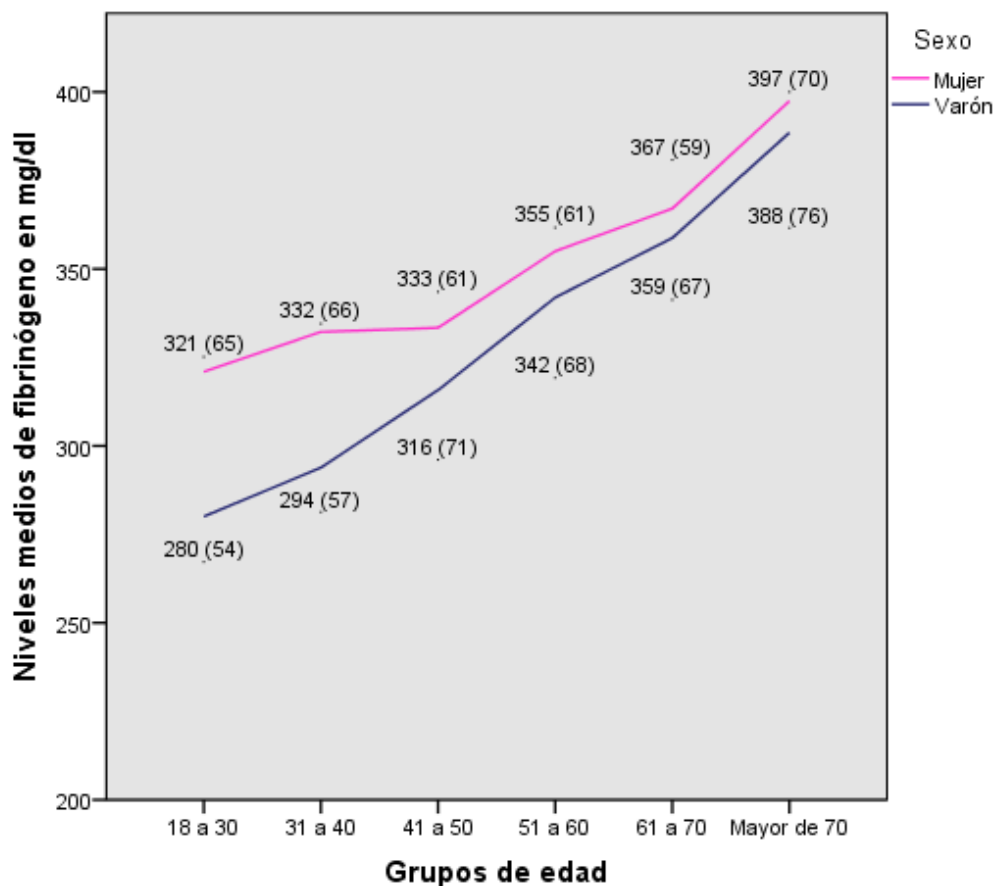
#### ***4.2- Descripción del fibrinógeno y su relación con otras variables.***

Los niveles medios de fibrinógeno fueron de 338,1 mg/dl (DE=71,9 mg/dl). Fueron más elevados en las mujeres 348,2 mg/dl (DE=68,2 mg/dl) que en los varones 325,9 mg/dl (DE=74,3), con diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ). Al determinar el punto de corte de 400 mg/dl, un 16,2 % (IC: 13,3 a 19,4 %) de los varones y un 22,1 % (IC: 19,1 a 25,4 %) de las mujeres superaban ese nivel.

## Resultados

En la figura 2, que se presenta a continuación, se exponen los niveles medios de fibrinógeno (DE) por grupos de edad.

**Figura 2. Niveles medios de fibrinógeno por grupos de edad.**



En cuanto a su relación con otros factores de riesgo, el fibrinógeno aumentó con la presencia de antecedentes personales de ECV, HTA, DM, obesidad e hipercolesterolemia, siendo los niveles más bajos en los fumadores. Los datos se exponen en la tabla 10.

**Tabla 10. Niveles medios de fibrinógeno en relación con la presencia de factores de riesgo.**

	FR presente	FR ausente	p
Antecedentes ECV	385,9 (80,0)	335,2 (70,3)	<0,001
HTA	356,9 (73,0)	323,3 (67,4)	<0,001
DM	374,7 (77,1)	333,8 (70,0)	<0,001
Obesidad	355,9 (74,1)	331,4 (69,9)	<0,001
Hipercolesterolemia	349,1 (73,2)	327,0 (68,8)	<0,001
Tabaquismo	321,8 (68,0)	345,7 (72,4)	<0,001

Los valores se expresan en mg/dl. Los datos se expresan como media y (desviación estándar). La comparación entre medias se ha realizado con la prueba *t de Student* para grupos independientes. FR: factor de riesgo; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus.

En la tabla 11 se exponen los valores de los FRCV según los terciles de fibrinógeno, observándose una mayor presencia de los mismos en el tercil más elevado.

**Tabla 11. Factores de riesgo cardiovascular según los niveles de fibrinógeno.**

	Primer tercil (n=409)	Segundo tercil (n=411)	Tercer tercil (n=411)	p
Edad (años)	39,4 (15,6)	49,0 (16,4)	57,1 (17,1)	<0,001*
Historia personal de ECV; n (%)	14 (3,4)	14 (3,4)	44 (10,7)	<0,001
HTA; n (%)	129 (31,5)	173 (42,1)	241 (58,6)	<0,001
Glucemia (mg/dl)	96,4 (20,8)	99,7 (28,1)	106,3 (36,6)	<0,05 <sup>†</sup>
DM; n (%)	20 (4,9)	42 (10,2)	69 (16,8)	<0,001
Tabaquismo; n (%)	169 (41,3)	122 (29,7)	100 (24,3)	<0,001
Paquetes-año	13,3 (16,6)	16,6 (17,4)	24,3 (22,4)	<0,05 <sup>†</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 (4,3)	27,4 (4,8)	28,8 (5,1)	<0,005*
Obesidad; n (%)				
Normopeso	168 (41,1)	141 (34,3)	97 (23,6)	<0,001
Sobrepeso	161 (39,4)	157 (38,2)	167 (40,6)	
Obesidad	80 (19,6)	113(27,5)	147 (35,8)	
Colesterol total (mg/dl)	192,0 (39,6)	204,2 (39,2)	205,3 (38,8)	<0,001 <sup>‡</sup>
cHDL (mg/dl)	47,4 (12,3)	46,8 (11,7)	45,8 (12,0)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	103,4 (84,4)	105,7 (73,0)	104,4 (53,8)	NS
Cociente cHDL/TG	0,70 (0,47)	0,62 (0,40)	0,57 (0,36)	<0,05 <sup>‡</sup>

Las variables cuantitativas se presentan como media y (desviación estándar); las cualitativas, en número exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado y la comparación entre medias con el análisis de la varianza. n: número de participantes; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IMC : índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; NS: no significativa.

\*- Diferencia significativa entre los tres grupos tras aplicar la corrección de *Bonferroni* o la prueba de *Tamhane* si las varianzas de las medias no eran homogéneas.

†- Diferencia significativa entre los terciles primero y tercero y entre el segundo y el tercero.

‡- Diferencia significativa entre los terciles primero y segundo y entre el primero y el tercero.

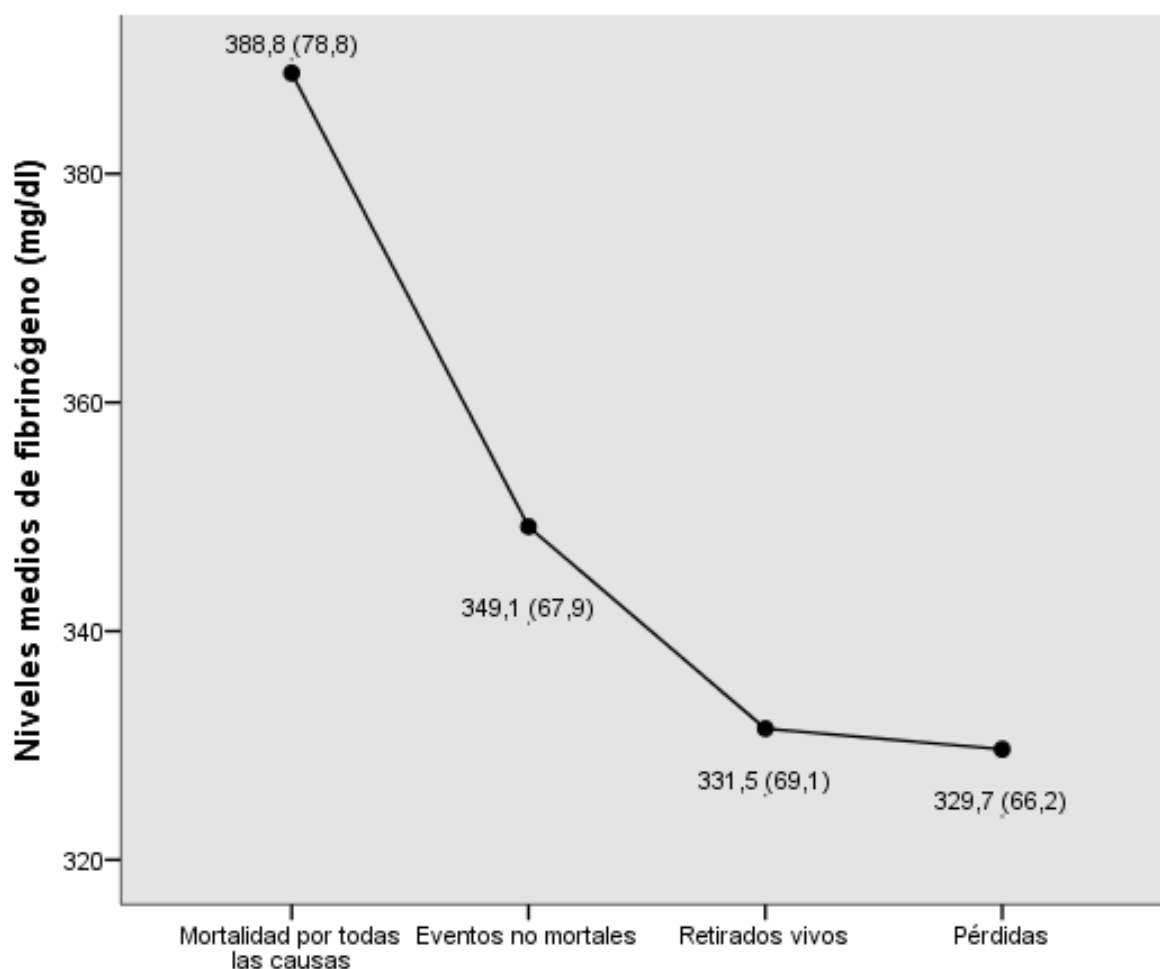
### **4.3- Relación del fibrinógeno con la morbi-mortalidad.**

El número total de eventos durante el seguimiento fue de 194. Los varones tuvieron un mayor número, 120, frente a los 74 que presentaron las mujeres.

Los eventos fueron más frecuentes con mayores niveles de fibrinógeno. En la figura 3 puede observarse cómo estos niveles fueron más elevados en los individuos que presentaron eventos con respecto a los niveles de la población libre de eventos, aunque la diferencia no era significativa en el caso de los eventos no mortales.



Figura 3. Relación entre los niveles medios de fibrinógeno y los eventos.



Los valores se expresan como media y desviación estándar (DE). La comparación entre medias se ha realizado con el análisis de la varianza, aplicando posteriormente la corrección de *Bonferroni*. Existen diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad por todas las causas y el resto de los grupos ( $p \leq 0,001$ ); diferencia no significativa entre los restantes.

En la tabla 12 se expone la relación entre los niveles de fibrinógeno en terciles y los eventos durante el seguimiento, más frecuentes en el tercer tercil.

Tabla 12. Relación entre el fibrinógeno y los eventos mortales y no mortales.

	Primer tercil	Segundo tercil	Tercer tercil	Total
Eventos; n (%)	37 (9,0)	52 (12,7)	105 (25,5)	194 (15,8)
Retirados sin evento; n (%)	304 (74,3)	300 (73,0)	246 (59,9)	850 (69,0)
Pérdidas; n (%)	68 (16,6)	59 (14,4)	60 (14,6)	187 (15,2)

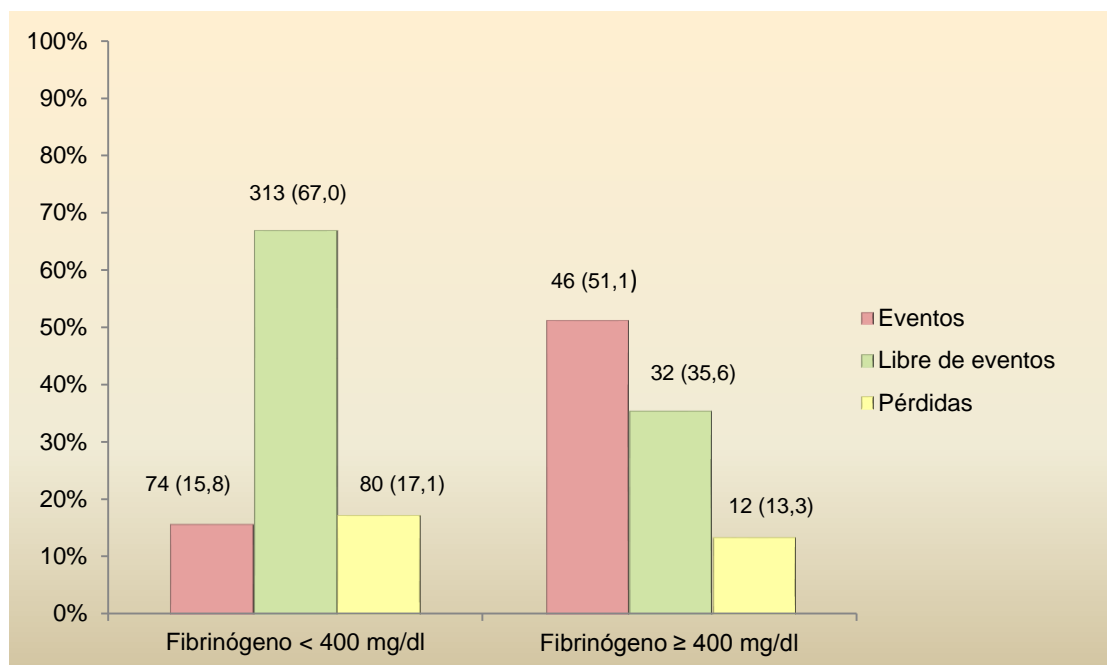
Las cifras se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p < 0,001$ ).

Las figuras 4 y 5 exponen estos mismos datos para los varones y las mujeres respectivamente, con los niveles de fibrinógeno expresados

## Resultados

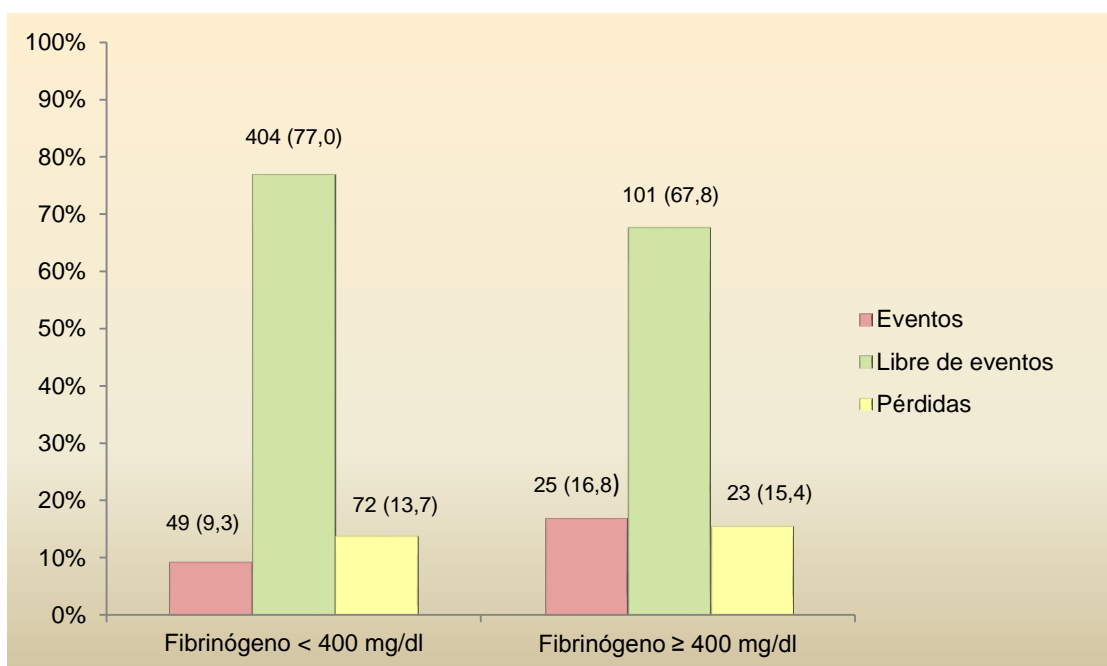
estableciendo un punto de corte en 400 mg/dl. Puede observarse cómo el porcentaje de eventos es también superior en el grupo con el fibrinógeno más alto.

**Figura 4. Relación entre el fibrinógeno y los eventos mortales y no mortales en los varones.**



Los datos se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p < 0,001$ ).

**Figura 5. Relación entre el fibrinógeno y los eventos mortales y no mortales en las mujeres.**



Los datos se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p = 0,025$ ).

### 4.3.1- Morbilidad cardiovascular

La presencia de eventos no mortales durante el seguimiento fue de 65. De éstos, 35 fueron eventos cardíacos, 23 cerebrales y 7 en otras localizaciones. Como puede apreciarse en la tabla 13, no se observaron diferencias significativas entre los niveles de fibrinógeno y la presencia de eventos no mortales.

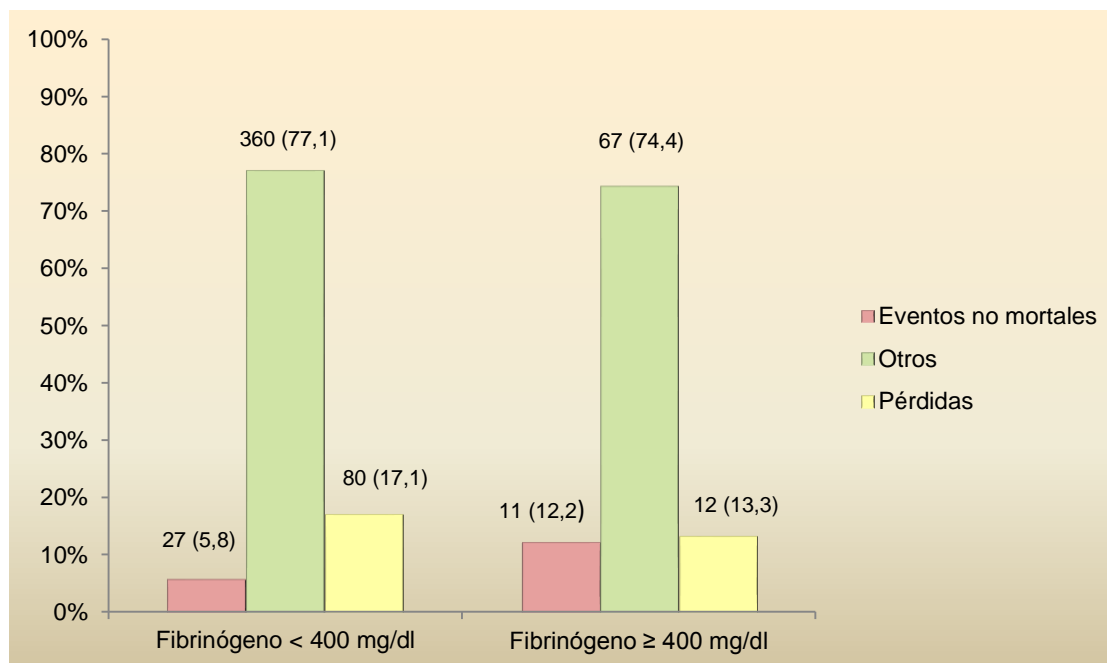
**Tabla 13. Eventos cardiovasculares no mortales y su relación con el fibrinógeno.**

	Primer tercil	Segundo tercil	Tercer tercil	Total
Eventos no mortales; n (%)	18 (4,4)	23 (5,6)	24 (5,8)	65 (5,3)
Eventos cardíacos; n (%)	11 (2,7)	13 (3,2)	11 (2,7)	35 (2,9)
Otros eventos; n (%)	7 (1,7)	10 (2,4)	13 (3,2)	30 (2,4)

Las cifras se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p=0,727$ ).

En las figuras 6 y 7 se exponen los eventos cardiovasculares no mortales presentados en los varones y en las mujeres según los niveles de fibrinógeno estableciendo un punto de corte en 400 mg/dl.

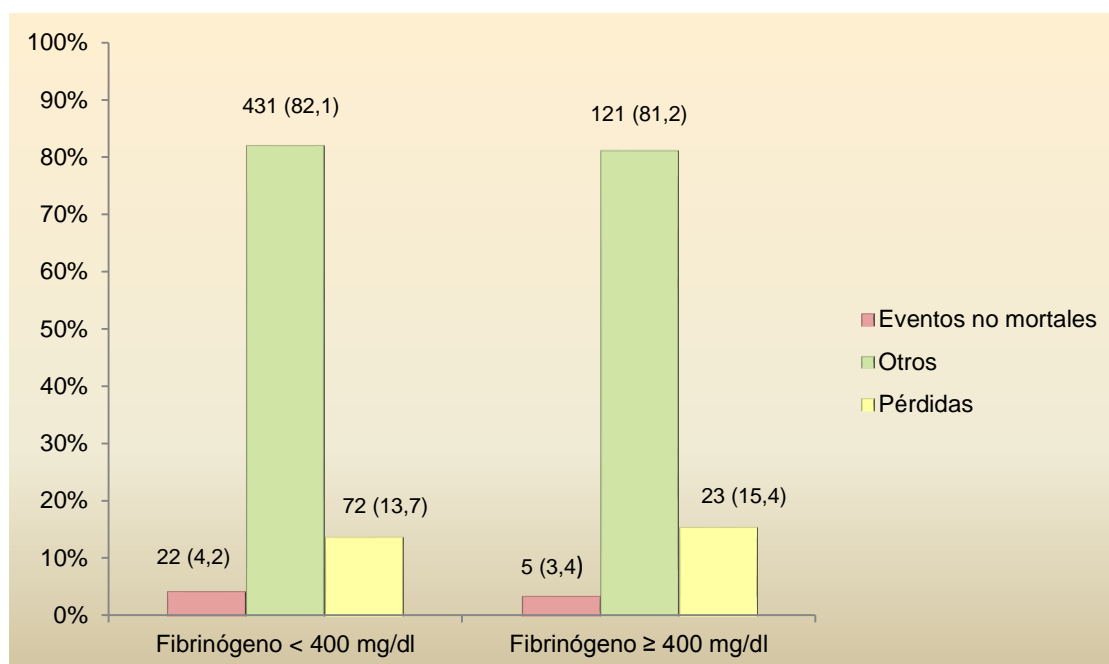
**Figura 6. Relación entre el fibrinógeno y la morbilidad cardiovascular en los varones.**



Los datos se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). El grupo "otros" engloba los libres de evento y la mortalidad por todas las causas. La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p=0,07$ ).

## Resultados

**Figura 7. Relación entre el fibrinógeno y la morbilidad cardiovascular en las mujeres.**



Los datos se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). El grupo "otros" engloba a los individuos libres de evento y a la mortalidad por todas las causas. La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p=0,796$ ).

En la tabla 14 se exponen las HR de las variables incluidas en el modelo de regresión de Cox estimado por exclusión secuencial. Puede observarse que las variables que permanecieron en el modelo han sido el sexo, la edad y la presencia de hipercolesterolemia.

Tabla 14. *Hazard ratio* de los predictores de morbilidad cardiovascular incluidos en el modelo.

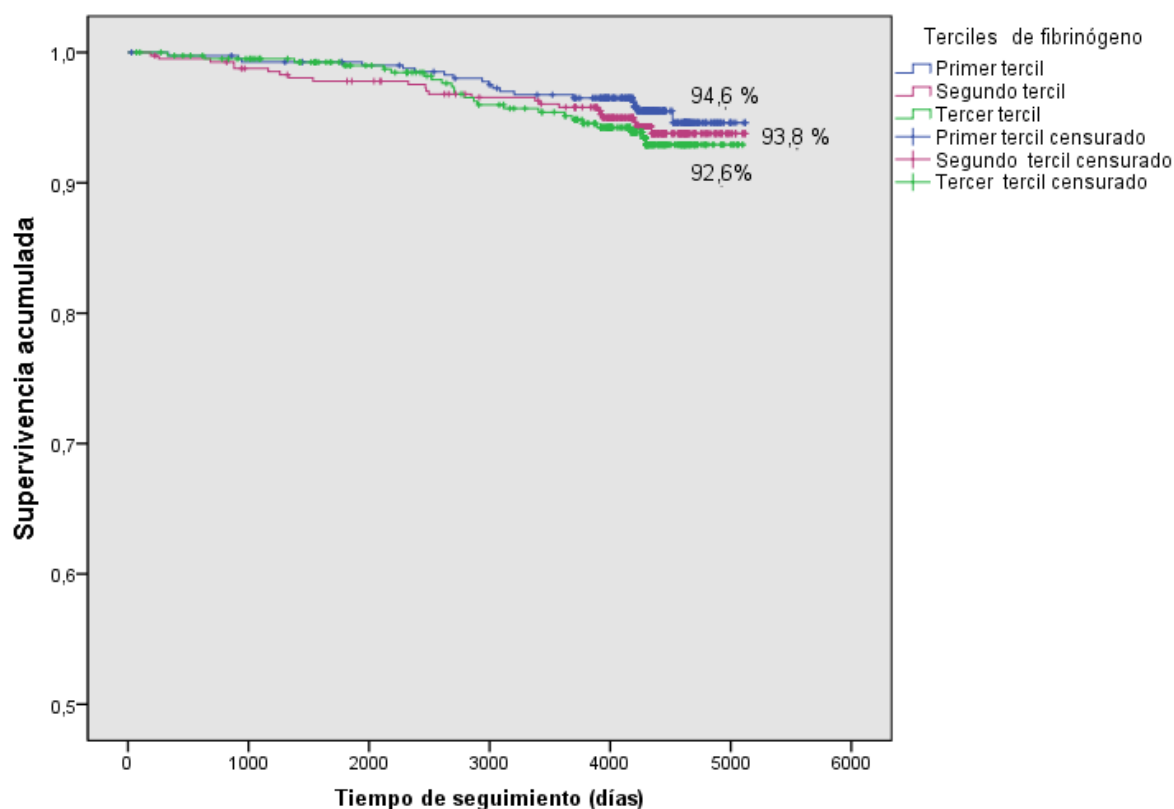
	HR (IC del 95%)	p
Sexo		
Mujer (referencia)	1	
<b>Varón</b>	<b>2,00 (1,22 a 3,28)</b>	<b>0,006</b>
<b>Edad</b> (por cada 5 años)	<b>1,34 (1,22 a 1,47)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ECV previas		
No (referencia)	1	
Sí	1,26 (0,63 a 2,54)	0,516
Fumador		
No (referencia)	1	
Sí	1,46 (0,77 a 2,77)	0,244
Hipertensión arterial		
No (referencia)	1	
Sí	1,37 (0,76 a 2,45)	0,289
Diabetes mellitus		
No (referencia)	1	
Sí	1,07 (0,56 a 2,04)	0,846
Obesidad		
Peso normal (referencia)	1	
Sobrepeso	0,79 (0,41 a 1,55)	0,502
Obesidad	1,46 (0,76 a 2,83)	0,255
Hipercolesterolemia		
No (referencia)	1	
<b>Sí</b>	<b>2,01 (1,14 a 3,54)</b>	<b>0,016</b>
Cociente cHDL/TG		
No (referencia)	1	
Sí	1,15 (0,53 a 2,53)	0,720
Fibrinógeno (por cada 50 mg/dl)	0,86 (0,70 a 1,05)	0,175

HR: *hazard ratio*. IC: intervalo de confianza. ECV: enfermedad cardiovascular. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. TG: triglicéridos.

Se valoró la probabilidad de supervivencia en relación con los niveles de fibrinógeno mediante el procedimiento *Kaplan-Meier*. Se establecieron para ello tres grupos, categorizando el fibrinógeno en terciles. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, como puede apreciarse en la figura 8.

## Resultados

**Figura 8. Probabilidades de supervivencia acumulada al valorar la morbilidad cardiovascular.**



Las probabilidades se han calculado con el método de *Kaplan-Meier*. Se ha categorizado el fibrinógeno en terciles. El nivel de significación se ha calculado con el test de rangos logarítmicos ( $p=0,448$ ).

### 4.3.2- Mortalidad cardiovascular

La mortalidad de causa cardiovascular fue más elevada en el grupo de participantes con niveles más altos de fibrinógeno. En la tabla 15 se exponen estos valores.

**Tabla 15. Eventos cardiovasculares mortales y su relación con el fibrinógeno.**

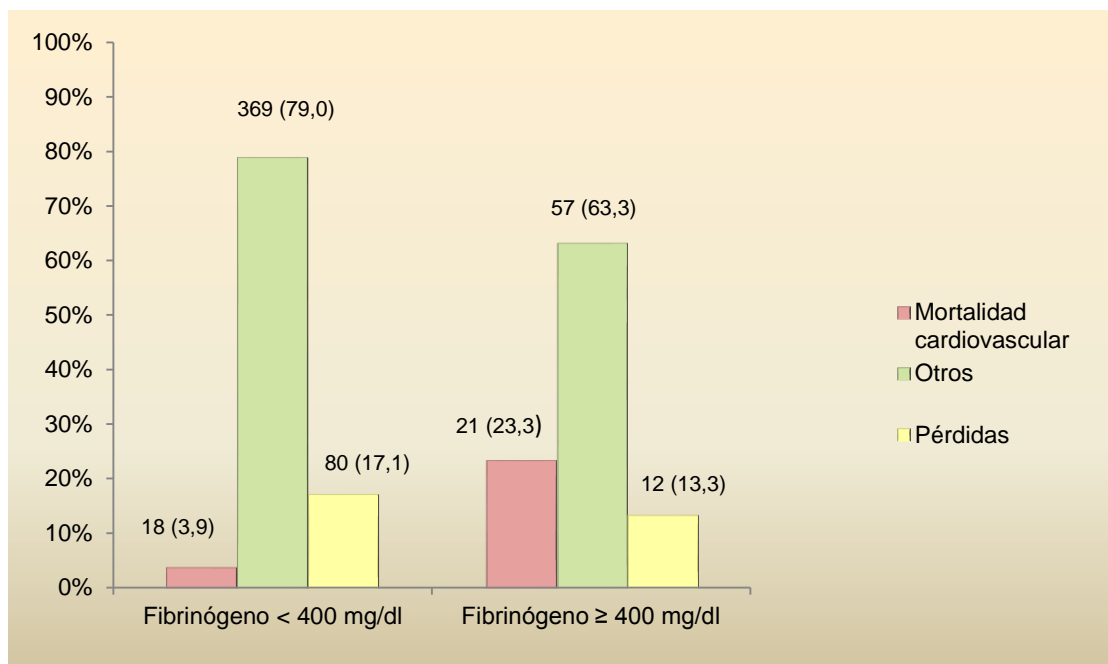
	Primer tercil	Segundo tercil	Tercer tercil	Total
Eventos mortales; n (%)	6 (1,5)	11 (2,7)	45 (10,9)	62 (5,0)
Mortalidad cardiaca; n (%)	4 (1,0)	8 (1,9)	30 (7,3)	42 (3,4)
Otros eventos; n (%)	2 (0,5)	3 (0,7)	15 (3,6)	20 (1,6)

Las cifras se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p < 0,001$ ).

Las figuras 9 y 10 muestran la mortalidad cardiovascular en relación al sexo y estableciendo un punto de corte en 400 mg/dl para los niveles de fibrinógeno. En este caso sólo se observan diferencias estadísticamente significativas en los varones.

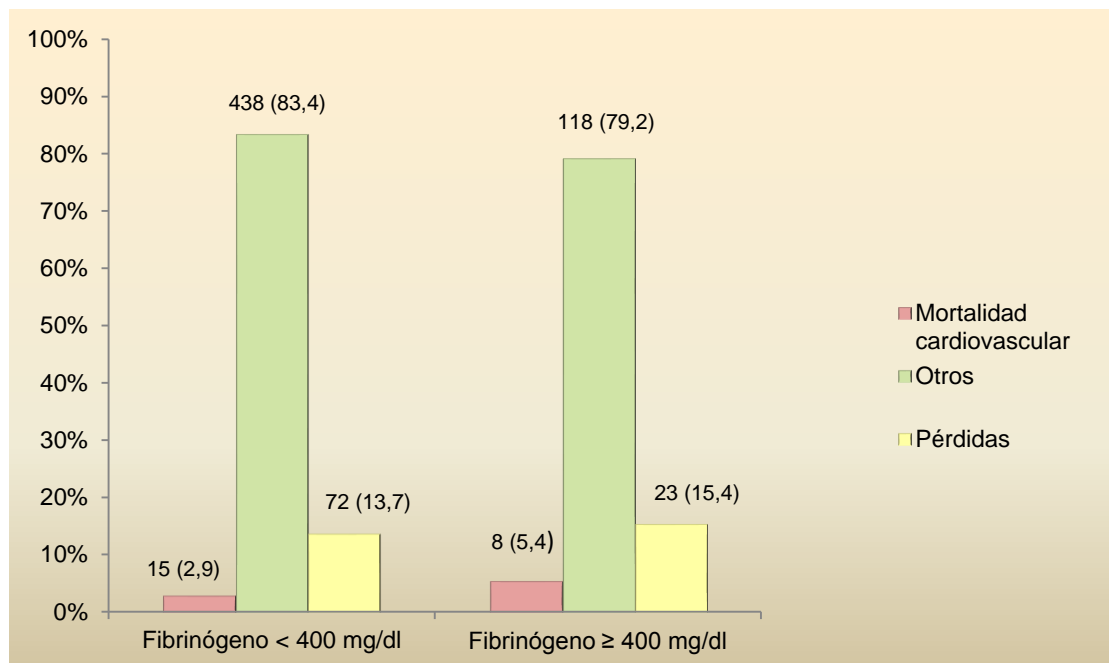
## Resultados

**Figura 9. Relación entre el fibrinógeno y los eventos cardiovasculares mortales en los varones.**



Los datos se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). El grupo "otros" engloba los libres de evento, los eventos no mortales y la mortalidad no cardiovascular. La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p < 0,001$ ).

**Figura 10. Relación entre el fibrinógeno y los eventos cardiovasculares mortales en las mujeres.**



Los datos se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). El grupo "otros" engloba los libres de evento, los eventos no mortales y la mortalidad no cardiovascular. La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p = 0,267$ ).

En la tabla 16 se exponen las HR de las variables incluidas en el modelo de regresión. En este caso, puede observarse cómo un aumento de 50 mg/dl en los niveles de fibrinógeno multiplica por 1,2 la ocurrencia de mortalidad cardiovascular. Las variables que han permanecido en el modelo con significación estadística junto al fibrinógeno han sido el sexo, la edad y la DM.

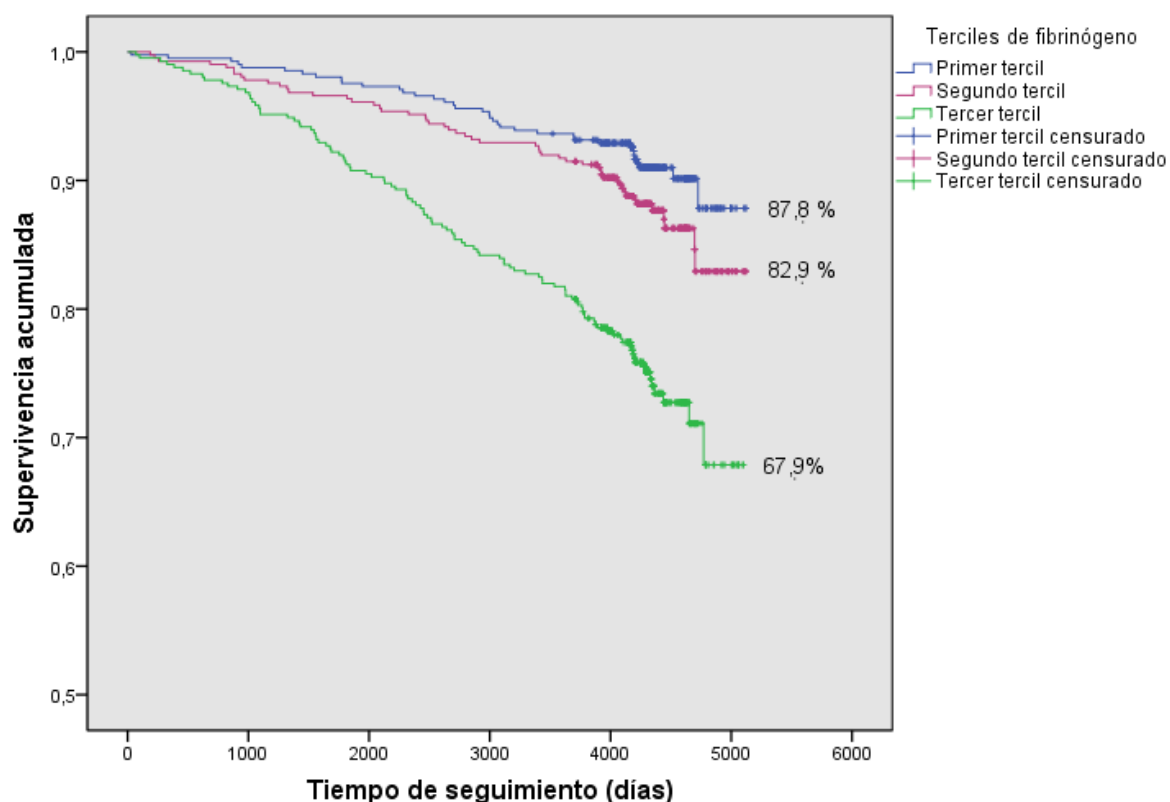
**Tabla 16. Hazard ratio de los predictores de mortalidad cardiovascular incluidos en el modelo.**

	HR (IC del 95%)	p
<b>Sexo</b>		
Mujer (referencia)	1	
<b>Varón</b>	<b>2,68 (1,55 a 4,63)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Edad</b> (por cada 5 años)	<b>2,10 (1,76 a 2,39)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Antecedentes de ECV previa</b>		
No (referencia)	1	
Sí	1,77 (0,99 a 3,14)	0,053
<b>Fumador</b>		
No (referencia)	1	
Sí	1,22 (0,57 a 2,63)	0,603
<b>Hipertensión arterial</b>		
No (referencia)	1	
Sí	1,40 (0,72 a 2,69)	0,319
<b>Diabetes mellitus</b>		
No (referencia)	1	
<b>Sí</b>	<b>1,96 (1,14 a 3,38)</b>	<b>0,015</b>
<b>Obesidad</b>		
Peso normal (referencia)	1	
Sobrepeso	1,20 (0,57 a 2,52)	0,638
Obesidad	0,77 (0,32 a 1,81)	0,546
<b>Hipercolesterolemia</b>		
No (referencia)	1	
Sí	1,12 (0,64 a 1,95)	0,696
Cociente cHDL/TG	0,58 (0,32 a 1,81)	0,271
<b>Fibrinógeno</b> (por cada 50 mg/dl)	<b>1,16 (1,01 a 1,42)</b>	<b>0,041</b>

HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza. ECV: enfermedad cardiovascular. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. TG: triglicéridos.

Al analizar la probabilidad de supervivencia en relación con los niveles de fibrinógeno, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, como puede observarse en la figura 11.



**Figura 11. Probabilidades de supervivencia acumulada al valorar la mortalidad cardiovascular.**

Las probabilidades se han calculado con el método de *Kaplan-Meier*. Se ha categorizado el fibrinógeno en terciles. El nivel de significación se ha calculado con el test de rangos logarítmicos ( $p < 0,001$ ).

#### 4.3.3- Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas fue más frecuente en relación con mayores niveles de fibrinógeno, como puede observarse en la distribución de mortalidad por terciles que se expone en la tabla 17.

**Tabla 17. Eventos mortales y su relación con el fibrinógeno.**

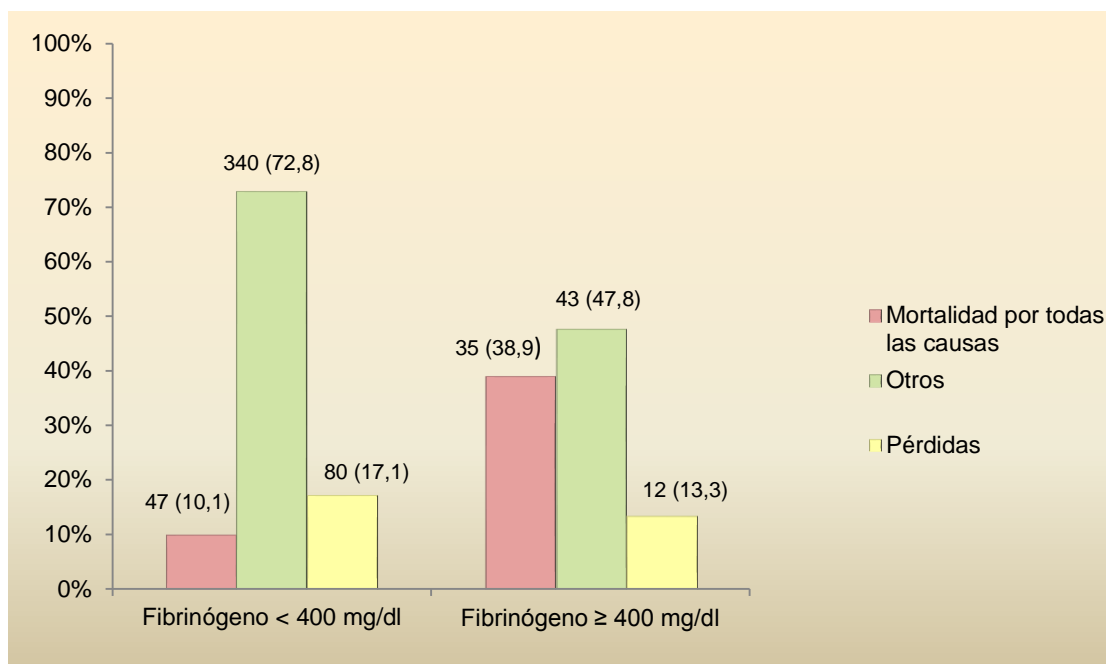
	Primer tercil	Segundo tercil	Tercer tercil	Total
Eventos mortales; n (%)	19 (4,6)	29 (7,1)	81 (19,7)	129 (10,5)
Mortalidad cardiovascular; n (%)	6 (1,5)	11 (2,7)	45 (10,9)	62 (5,0)
Neoplasia; n (%)	7 (1,7)	6 (1,5)	13 (3,2)	26 (2,1)
Otros; n (%)	6 (1,5)	12 (2,9)	23 (5,6)	41 (3,3)

Las cifras se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). La comparación se ha realizado con el test de la ji al cuadrado ( $p < 0,001$ ).

En las figuras 12 y 13 se muestra cómo, independientemente del sexo, la mortalidad fue mayor a mayores niveles de fibrinógeno.

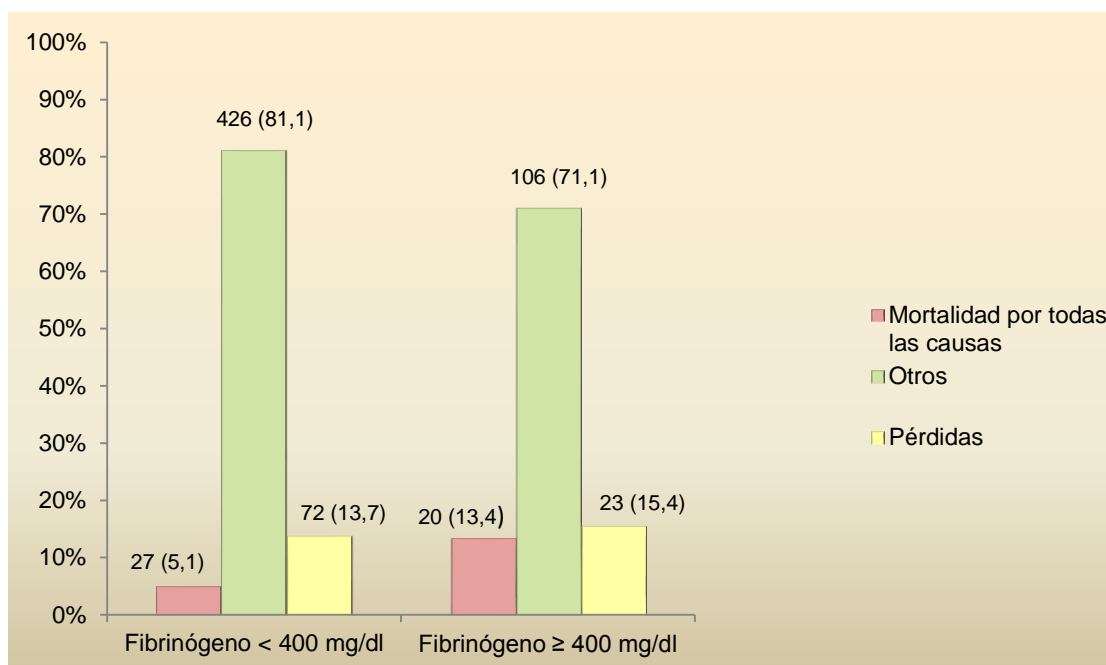
## Resultados

**Figura 12. Relación entre el fibrinógeno y la mortalidad por todas las causas en los varones.**



Los datos se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). El grupo "otros" engloba los libres de evento y los eventos no mortales. La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p < 0,001$ ).

**Figura 13. Relación entre el fibrinógeno y la mortalidad por todas las causas en las mujeres.**



Los datos se expresan como cantidad exacta y (porcentaje). El grupo "otros" engloba los libres de evento y los eventos no mortales. La comparación se ha realizado con el test de la *ji* al cuadrado ( $p = 0,001$ ).

## Resultados

En cuanto a HR de las variables analizadas al valorar la mortalidad por todas las causas, se muestran en la tabla 18. Como se puede observar, el aumento en los niveles de fibrinógeno en 50 mg/dl presentó una tasa instantánea de riesgo del 22% (IC del 95%: 1,05 a 1,35).

**Tabla 18. Hazard ratio de los predictores de mortalidad por todas las causas incluidos en el modelo.**

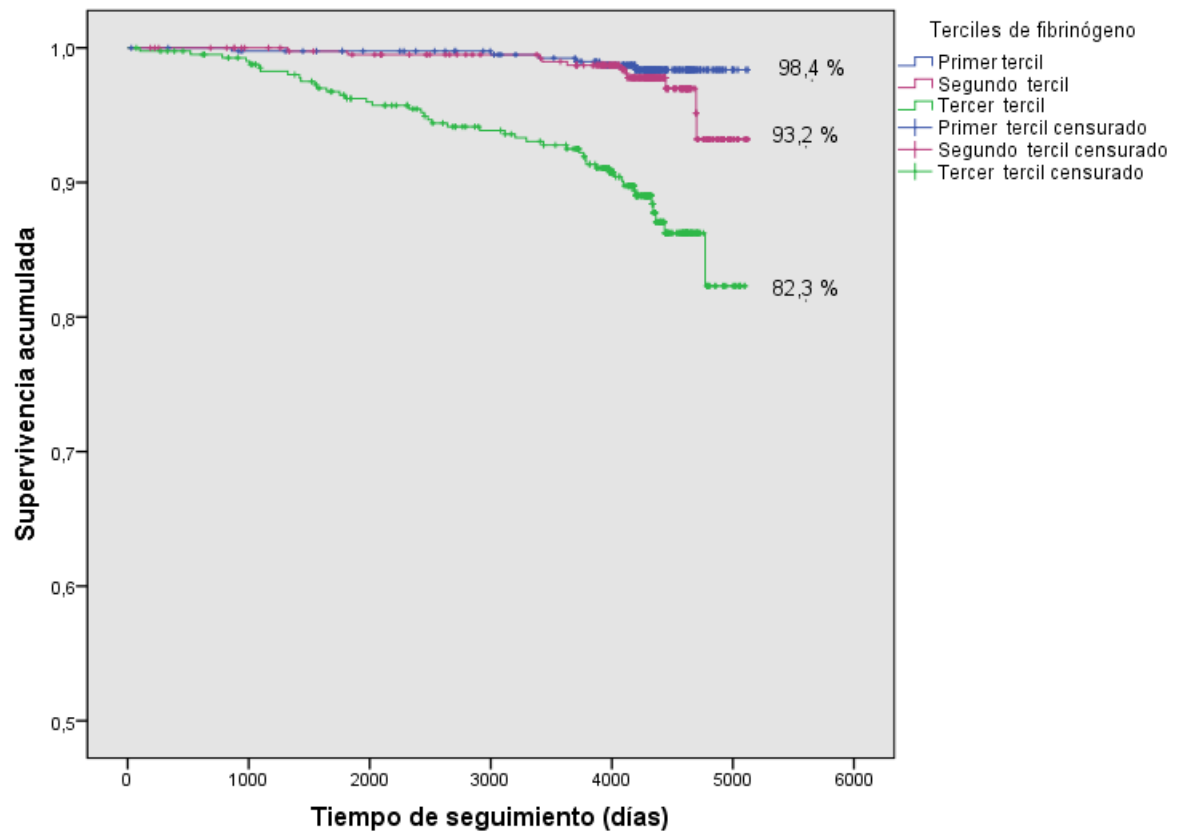
	HR (IC del 95%)	p
Sexo		
Mujer (referencia)	1	
<b>Varón</b>	<b>2,47 (1,67 a 3,64)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Edad</b> (por cada 5 años)	<b>1,76 (1,61 a 1,93)</b>	<b>&lt;0,001</b>
ECV previa		
No (referencia)	1	
Sí	1,02 (0,64 a 1,62)	0,941
Fumador		
No (referencia)	1	
Sí	1,53 (0,97 a 2,44)	0,070
Hipertensión arterial		
No (referencia)	1	
Sí	1,30 (0,85 a 1,99)	0,220
<b>Diabetes mellitus</b>		
No (referencia)	1	
<b>Sí</b>	<b>1,70 (1,16 a 2,48)</b>	<b>0,006</b>
Obesidad		
Peso normal (referencia)	1	
Sobrepeso	0,89 (0,55 a 1,44)	0,633
Obesidad	0,91 (0,53 a 1,57)	0,748
Hipercolesterolemia		
No (referencia)	1	
Sí	0,94 (0,65 a 1,34)	0,724
Cociente cHDL/TG	0,71 (0,39 a 1,30)	0,269
<b>Fibrinógeno*</b> (por cada 50 mg/dl)	<b>1,22 (1,05 a 1,35)</b>	<b>0,004</b>

HR: *hazard ratio*. IC: intervalo de confianza. ECV: enfermedad cardiovascular. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. TG: triglicéridos.

Se estimó la probabilidad de supervivencia en relación con los niveles de fibrinógeno, observándose una disminución de la supervivencia en el grupo con mayores niveles (figura 14), con significación estadística.

## Resultados

**Figura 14. Probabilidades de supervivencia acumulada al valorar la mortalidad por todas las causas.**



Las probabilidades se han calculado con el método de *Kaplan-Meier*. Se ha categorizado el fibrinógeno en terciles. El nivel de significación se ha calculado con el test de rangos logarítmicos ( $p < 0,001$ ).

## ***5. DISCUSIÓN***



### **5.1- Características generales**

Este trabajo ha sido realizado en población general de la provincia de Albacete. Se tomó como base el censo poblacional y se realizó un muestreo que ha garantizado la representatividad de la muestra seleccionada, lo que ha limitado el sesgo de selección.

La tasa de respuesta en ambos exámenes fue aceptable, aspecto importante para la validez externa de los resultados. Las pérdidas durante el seguimiento, en torno al 15%, pueden considerarse aceptables teniendo en cuenta la duración del estudio. Además, no hemos encontrado ninguna característica que diferencie de manera relevante al grupo que permanece en el estudio de los perdidos.

En cuanto a la presencia de FRCV en la muestra seleccionada, en la mayoría de los casos es similar a la observada en otros estudios realizados en nuestro medio. La prevalencia de hipertensos obtenida ha sido del 44,1 %, cifra muy cercana al 40 % que se considera presente en España<sup>(200)</sup>. La prevalencia de la DM en el estudio ha sido del 10,6 %, cifra similar a la estimada en España en mayores de 30 años<sup>(201)</sup>. Lo mismo sucede con los datos sobre tabaquismo (31,8 % en la muestra y 31% observado en España)<sup>(202)</sup> y con la hipercolesterolemia (en España se estima entre el 50 y el 60 %<sup>(203)</sup> y los resultados han sido del 50,4%).

La única variable con la que se observan diferencias es la obesidad; mientras la prevalencia de sobrepeso encontrada (39,4%) es similar a la estimada para el país (39,2%), la prevalencia de obesidad es bastante superior, 27,6 % frente al 15,5 % estimado en el estudio DORICA<sup>(204)</sup>. Estas diferencias pueden deberse a dos motivos; el primero, que en este estudio sólo se incluía población hasta los 60 años de edad, y el segundo que sólo se incluyeron ocho comunidades autónomas, y Castilla –La Mancha no estaba entre ellas.

## **5.2- Relación entre el fibrinógeno y otros factores de riesgo cardiovascular**

El aumento del fibrinógeno en plasma con la edad es un hecho ya conocido<sup>(56)</sup>. Lo mismo sucede en el caso de las mujeres; la presencia de niveles más elevados que en los varones es algo que se repite en estudios realizados en distintas poblaciones. Como ya se ha comentado, parece ser debido a diferencias en la composición de la sangre entre ambos sexos, con influencia sobre todo del hematocrito<sup>(44)</sup>.

Los niveles de fibrinógeno aumentaron con la presencia de todos los FRCV a excepción del tabaquismo considerado como variable categórica; al valorar los paquetes-año, el fibrinógeno era mayor con el aumento de los mismos.

La relación entre fibrinógeno y tabaco está establecida desde hace años, con un aumento proporcional a la cantidad de tabaco consumido<sup>(9, 58, 60)</sup>. Los datos aparentemente paradójicos obtenidos en este estudio parecen tener relación con la enorme influencia que tiene la edad en esta proteína. Así, el hecho de que en la muestra seleccionada haya un mayor porcentaje de fumadores entre los más jóvenes, condiciona la asociación entre tabaquismo y fibrinógeno. Cuando esta relación se ha analizado teniendo en cuenta los paquetes-año y la edad, sí ha resultado significativa y positiva. Otro factor de confusión que ha podido intervenir ha sido el sexo; las mujeres, que fuman menos, tienen niveles más elevados de fibrinógeno. Ambas variables se han incluido por ello en el análisis multivariante.

## **5.3- Relación del fibrinógeno con la morbimortalidad**

En el análisis de la relación entre el fibrinógeno y la presencia de eventos, además de la valoración por terciles, se ha realizado un análisis considerando un punto de corte en 400 mg/dl. Aunque no existe consenso sobre un límite de normalidad en los niveles de fibrinógeno, este valor ha sido utilizado en estudios previos<sup>(115, 205, 206)</sup>. Se ha podido observar una mayor



presencia de eventos con niveles de fibrinógeno superiores a esta cifra, sobre todo entre los varones. Probablemente la diferencia encontrada en este análisis esté influenciada por los niveles más altos observados en mujeres, que pueden condicionar una menor asociación.

La búsqueda de un consenso para determinar valores de normalidad de esta proteína debería ser un reto en el futuro. A pesar de ello, es sabido que el riesgo cardiovascular es un hecho continuo<sup>(163)</sup> y, como se ha podido observar en este estudio, es el aumento de los niveles de fibrinógeno lo que se asocia a mayor número de eventos, sin necesidad de establecer un límite concreto.

### **5.3.1- Morbilidad cardiovascular**

Los niveles más elevados de fibrinógeno no se han asociado significativamente con una mayor presencia de eventos no mortales. El fibrinógeno tampoco ha resultado predictor de modo independiente en la morbilidad cardiovascular. Estos resultados concuerdan con algunos estudios en los que se cuestiona su utilidad por la ausencia de asociación directa entre el fibrinógeno y la fase asintomática de las enfermedades cardiovasculares durante la formación de la placa<sup>(207)</sup>.

Sin embargo, esta asociación sí se ha observado durante la fase clínica, tanto en relación con la enfermedad coronaria<sup>(107)</sup> como con la cerebral<sup>(116)</sup>. En cuanto a la arteriopatía periférica, el escaso número de eventos acaecidos durante el seguimiento dificulta la valoración de los resultados.

Las diferencias observadas pueden explicarse por la diferente metodología de los trabajos. En el estudio realizado por *Eisen et al*<sup>(107)</sup>, la población elegida no era población general, sino que presentaba enfermedad coronaria previa; además, se valoró la aparición de insuficiencia cardiaca, enfermedad que no ha sido considerada en este trabajo. En relación con los eventos cerebrales, en el estudio PRIME<sup>(116)</sup>, en el que sí se encontró asociación entre el fibrinógeno y la aparición de dichos eventos, la muestra seleccionada eran varones de entre 50 y 59 años, hecho que puede justificar la diferencia en los resultados obtenidos. Algo similar ocurre con el trabajo de

*Hankey et al*<sup>(208)</sup>, en el que se seleccionaron 9.975 participantes de entre 50 y 75 años de edad.

La asociación entre el fibrinógeno y la morbilidad cardiovascular también se ha observado en indios americanos<sup>(209)</sup>. Este hecho puede justificarse debido a dos factores. Por un lado, la muestra seleccionada estaba constituida por sujetos de poblaciones con riesgo cardiovascular elevado, debido a la alta prevalencia de diabetes y obesidad en las mismas. Por otro, la morbilidad cardiovascular se evaluó asociada a la mortalidad cardiovascular, siendo el conjunto lo que resultaba significativo; en este estudio el análisis se ha realizado por separado. Lo mismo ocurre con el trabajo de *Rudnicka et al*<sup>(210)</sup>, en el que se encontró asociación de los niveles de fibrinógeno con el total de eventos, tanto mortales como no mortales en varones.

Algo similar puede haber ocurrido con las diferencias encontradas en relación al estudio *Framingham*<sup>(28)</sup>, en el que sí se encontró asociación entre los niveles de fibrinógeno y el riesgo de enfermedad cardiovascular. En este caso, la población estudiada tenía una edad entre 47 y 79 años y la única variable por la que se ajustó fue la edad. La inclusión de población más joven y el ajuste por otras variables hace que estos resultados sean diferentes.

### **5.3.2- Mortalidad cardiovascular**

El fibrinógeno se ha asociado con una mayor mortalidad cardiovascular, especialmente en los varones, y ha resultado predictor de la mortalidad cardiovascular tras ajustar por otros FRCV. Estos datos concuerdan con los obtenidos en diferentes estudios, como es el caso del *Thrombosis Prevention Trial*<sup>(210)</sup>. En este estudio se valoró la presencia de eventos mortales y no mortales, tanto cardíacos como cerebrales. Las diferencias que se pueden observar en relación al trabajo de esta tesis son el tiempo de seguimiento (15 años) y las características de la muestra (varones de entre 45 y 69 años). El fibrinógeno se midió con la técnica de *Clauss* y en el ajuste se incluyeron la edad, el estado de fumador, el colesterol, la presión arterial, el IMC y la presencia de antecedentes familiares de ECV. Tras el ajuste se observó una asociación significativa entre los niveles de fibrinógeno y los eventos mortales, tanto cardíacos como cerebrales.

En el análisis realizado por *Kengne et al*<sup>(144)</sup> la asociación entre el fibrinógeno y la mortalidad cardiovascular fue significativa, tanto en diabéticos como en no diabéticos; su limitación es que sólo se ajustó por edad y sexo, sin tener en cuenta otros FRCV.

También se encontró asociación tras cinco años de seguimiento de una cohorte de diabéticos<sup>(145)</sup>. En este caso sí se realizó ajuste con otros factores de riesgo; a pesar de ello, los autores concluyen que esta asociación no tenía utilidad clínica, ya que al incluir la IL-6 en el análisis este efecto desaparece. Las diferencias que presenta en relación con este estudio son fundamentalmente dos: se trata de población diabética y el tiempo de seguimiento es de tan sólo cinco años. Además, como ya se ha comentado previamente, existe una gran interacción entre la IL-6 y el fibrinógeno. Dado que esta molécula no ha sido analizada, la comparación entre ambos estudios es limitada.

La asociación entre el fibrinógeno y la mortalidad cardiovascular, tanto de causa coronaria como en otras localizaciones, también se ha observado en varones de edad avanzada (edad media 77 años) de origen inglés<sup>(211)</sup>. Esta relación se daba tanto en aquéllos que presentaban enfermedad cardiovascular previa como en los que no y se mantenía tras ajustar por FRCV; sin embargo, dejaba de ser significativa cuando en el ajuste se incluían otros marcadores de inflamación como la PCR.

En otros estudios, esta asociación se ha encontrado con la mortalidad de origen cardíaco, pero no con la cerebral. En Suecia, se ha asociado con la presencia de enfermedad coronaria fatal en varones con edades comprendidas entre 28 y 61 años<sup>(212)</sup>. Igualmente, en un estudio realizado en una cohorte inglesa con una edad media de 55,4 años (DE=14,2 años)<sup>(106)</sup>, no se encontró asociación con la mortalidad cerebrovascular tras ajustar por otros FRCV, pero sí con la de origen cardíaco. Debido a las diferencias en cuanto a sexo con la cohorte sueca, edad con la inglesa, técnica de medida del fibrinógeno y variable resultado en ambas, los resultados obtenidos son difícilmente comparables.

### **5.3.3- Mortalidad por todas las causas**

Las principales causas de mortalidad han sido las enfermedades cardiovasculares y los tumores, datos similares a los del resto del país<sup>(1)</sup>. La agrupación realizada para el análisis se debe al escaso número de eventos presentes en la mayoría de los subgrupos, hecho que no permitía establecer conclusiones sólidas en relación a los mismos.

Los niveles de fibrinógeno en plasma han presentado capacidad predictiva independiente en la tasa de mortalidad por todas las causas. Esta relación también se ha observado en otros estudios poblacionales, como el realizado por *Kizer et al* en indios americanos<sup>(209)</sup>: se concluyó que los niveles de fibrinógeno predecían la mortalidad por todas las causas. En la misma línea, en un estudio poblacional realizado en Alemania<sup>(213)</sup> en población entre 20 y 80 años de edad, el fibrinógeno resultó predictor de la mortalidad por todas las causas tras 10 años de seguimiento una vez que se ajustó por otros FRCV.

Las discrepancias aparecen cuando en el ajuste de los modelos se introducen otros marcadores. En el estudio alemán<sup>(213)</sup>, la asociación del fibrinógeno con la mortalidad por todas las causas desapareció al incluir en el modelo la PCRus, la hemoglobina glicosilada y el factor de crecimiento insulínico tipo 1, resultando predictores solamente los dos últimos. Este hecho puede ser debido a la diferencia en el criterio para la definición de la diabetes, ya que se consideró sólo a los que ya estaban diagnosticados, con una prevalencia inferior a la de este estudio (en torno al 7 %, frente al 10,6%); la posible presencia de individuos no diagnosticados pudo dar más peso a los dos marcadores mencionados, ambos claramente relacionados con esta enfermedad.

En un estudio realizado en varones ancianos ingleses<sup>(211)</sup> no se encontró asociación entre el fibrinógeno y la mortalidad no vascular tras ajustar por varios marcadores de inflamación; sin embargo, otros como la PCR, sí mantenían la significación tras el ajuste. Esta discrepancia puede explicarse por el hecho de que se analizaran de manera conjunta varios marcadores de inflamación, pero también debe considerarse que la edad media de la muestra

era de 77 años; el gran peso que tiene la edad como predictor de mortalidad puede restar importancia a otros factores.

Datos similares a estos se han obtenido en el *British Regional Heart Study*<sup>(214)</sup>, en el que se valoró la mortalidad en varones de entre 60 y 79 años. El fibrinógeno resultó predictor de la mortalidad por todas las causas en el modelo en el que sólo se ajustaba por edad, pero no al ajustar por factores de riesgo ni tampoco al incluir otros marcadores. En este caso, tampoco la PCR resultó un factor predictor, a diferencia de la IL-6 o el dímero D. Ninguno de estos marcadores está incluido en el presente estudio, por lo que es difícil determinar si las diferencias encontradas se deben a la presencia de los mismos o a la diferencia en las características de la población.

En estudios centrados en individuos con enfermedad coronaria previa y que valoraban la mortalidad tras un año de seguimiento, los resultados tampoco son concluyentes. En el estudio realizado por *Ndrepepa et al*<sup>(215)</sup>, estableciendo un punto de corte en 402 mg/dl, el fibrinógeno resultó predictor de la mortalidad cardíaca y por todas las causas; sin embargo, en el recientemente publicado por los mismos autores<sup>(216)</sup>, estableciendo un punto de corte en 350 mg/dl, el fibrinógeno, al contrario que la PCRus, no resultó predictor de mortalidad tras ajustar por otros FRCV y marcadores de inflamación. El diferente punto de corte establecido puede explicar estas diferencias.

#### **5.4- Limitaciones**

La principal limitación de este estudio es la no disponibilidad de otros biomarcadores, principalmente la PCR o la IL-6, que pueden actuar como posibles factores de confusión. Los niveles de la primera están fuertemente relacionados con los del fibrinógeno, pudiendo explicarlos hasta en un 10%<sup>(177)</sup>; en cuanto a la IL-6, como ya se ha expuesto previamente, interviene en la síntesis del fibrinógeno a nivel hepático<sup>(42)</sup>. Sin embargo, estos hechos no estaban claros cuando se realizó el primer corte del estudio, mientras sí se

apuntaba ya entonces al fibrinógeno como posible factor de riesgo cardiovascular<sup>(28)</sup>.

De los principales factores que modifican los niveles de fibrinógeno, el único que no se ha tenido en cuenta ha sido el ejercicio físico. El efecto de la actividad física sobre los niveles de fibrinógeno es algo que se produce en pocas semanas y probablemente no se mantenga si se deja de practicar<sup>(9)</sup>. La práctica de ejercicio físico tiene una mayor variabilidad individual a lo largo de un seguimiento tan prolongado, frente al resto de factores como la carga genética, la edad, la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, que son factores ya establecidos. Además, en personas con riesgo previo, se ha observado una elevación de los niveles del fibrinógeno tras practicar ejercicio físico<sup>(63)</sup>. Esto hace que en muchos estudios a largo plazo no esté incluido en el análisis como posible factor de confusión<sup>(144,145, 209, 210, 213, 215)</sup>.

## **5.5- Consideraciones finales**

La principal hipótesis planteada se confirma sólo parcialmente: el fibrinógeno ha resultado predictor de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, pero no de la morbilidad cardiovascular.

La importancia del riesgo relativo en la aparición de los eventos cardiovasculares es algo que se ha estudiado desde hace años<sup>(217)</sup>. En las personas jóvenes, es raro que se alcance un riesgo superior al 5% aunque haya factores de riesgo elevados, pero aun así aparecen eventos; la consideración del riesgo relativo o la inclusión en el modelo de nuevos marcadores puede mejorar ese pronóstico.

El papel del fibrinógeno como marcador inflamatorio y su asociación con las lesiones ateroscleróticas y los FRCV quedan reforzados tras la realización de este estudio. En lo referente a la predicción de la mortalidad, las discrepancias existentes entre los artículos publicados en los últimos años sobre el papel de esta proteína, aportan importancia a las conclusiones de este trabajo. Además, el hecho de haberse realizado en población general de

ambos sexos, le confiere aplicabilidad a la población general. Si además se considera que la población española presenta un riesgo cardiovascular menor que otras poblaciones<sup>(159,162)</sup>, este estudio facilita su consideración en otros países con mayor riesgo.

Estos hechos abren una puerta a su inclusión en un futuro entre los FRCV, además de apoyar las opiniones de los que lo consideran ya un marcador de riesgo. Como ya se ha comentado, en algunos estudios se ha planteado su importancia en sujetos con riesgo intermedio para la consideración del mismo en la prevención o para la toma de decisiones en la práctica clínica diaria<sup>(175,178)</sup>, hechos apoyados por algunas sociedades<sup>(173)</sup>. Es más, el hecho de que recientemente no se haya considerado imprescindible la demostración de la existencia de causalidad para su consideración como factor de riesgo<sup>(172)</sup>, le confiere una importancia aún mayor.

Sin embargo, los criterios considerados necesarios para su inclusión entre los FRCV no se cumplen todavía en su totalidad. Si tenemos en cuenta las consideraciones de la adaptación española de la Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica<sup>(163)</sup>, faltarían la disponibilidad de una medida estandarizada y el conocimiento de su variabilidad, ya que la mejoría en la estimación del riesgo se ha evidenciado en datos obtenidos del *Strong Heart Study*<sup>(209)</sup>: la inclusión del fibrinógeno mejora el modelo predictivo en la valoración de la mortalidad por todas las causas, especialmente si se asocia con otros biomarcadores.

En relación con su variabilidad, ya se han realizado algunos estudios, en los que se ha observado que es inferior a la presentada por la PCRus. Los autores concluyen además que su mayor vida media lo hace menos sensible frente a las variaciones que puedan presentar ambas moléculas durante los procesos inflamatorios<sup>(218)</sup>. Esta diferencia es aún mayor si se considera la fracción y de la proteína.

En cuanto a la existencia de una medida estandarizada, es un hecho que ha perdido importancia según el estudio realizado por *Peters et al*<sup>(219)</sup> en población sana; en el mismo, no se observaron diferencias entre los diversos

tipos de medida del fibrinógeno en relación con la asociación entre esta proteína y las ECV o la mortalidad por todas las causas. Por ello, aunque dentro de las técnicas que se han mencionado previamente no todas sean válidas para los trabajos de investigación, sí puede considerarse que, con una adecuada calibración de los aparatos de medida, las diferencias existentes entre ellas no limitarían su uso en la práctica clínica.

Quedarían pendientes para estudios futuros varios aspectos, fundamentalmente el establecimiento de criterios de cifras de normalidad y la investigación en cambios en los hábitos de vida o tratamientos específicos que ayuden a reducir sus niveles<sup>(64)</sup>. También sería conveniente un estudio más profundo de la influencia de otros marcadores, como la PCR o la IL-6, para determinar claramente cuál es su asociación con el fibrinógeno y su influencia en el riesgo cardiovascular.

Por todo lo expuesto, la utilidad clínica del fibrinógeno, teniendo en cuenta su mayor accesibilidad en relación al resto de los biomarcadores más relevantes, es actualmente importante y un aspecto a considerar en la prevención de las ECV.



## **6. *CONCLUSIONES***



## Conclusiones

- Los valores medios del fibrinógeno aumentan con la edad y son mayores en el sexo femenino.
- Los niveles de fibrinógeno se han asociado de manera directa a los FRCV clásicos, incluyendo la HTA, la DM, la hipercolesterolemia, la obesidad y el tabaquismo.
- El fibrinógeno ha demostrado ser un factor de riesgo independiente tanto para la mortalidad cardiovascular como para la mortalidad por todas las causas en una muestra española de origen poblacional.



## ***7. BIBLIOGRAFÍA***



1. INE. España en cifras 2012. [Monografía en internet]. Madrid, España: Instituto Nacional de Estadística; 2014 [citado el 23 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
2. Pinsky JL, Jette AM, Branch LG, Kannel WB, Feinleib M. The Framingham disability study: relationships of various coronary heart disease manifestations to disability in older persons living in the community. *Am J Public Health*. 1990;80:1363-7.
3. Murray CJL, López AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997; 349:1436-42.
4. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares [nota descriptiva en internet]. Ginebra; 2013 [citado el 23 de diciembre de 2014]. Disponible en: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/es/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/).
5. Libby P. History of discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 2045-51.
6. Wright IS. The pathogenesis and treatment of thrombosis. *Circulation*. 1952; 5:161-88.
7. Sharma SC, Vijayan GP, Seth HN, Suri ML. Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen, and fibrinolytic activity in young patients with ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978;41:118-21.
8. Chung I, Lip GYH. Virchow's triad revisited: Blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003/2004; 33:449-54.
9. Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Q J Med*. 2003; 96:711-29.
10. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem*. 2005; 70:247-99.
11. Cahill M, Mistry R, Barnett DB. The human platelet fibrinogen receptor: clinical and therapeutic significance. *Br J Clin Pharmacol*. 1992; 33:3-9.
12. Tousoulis D , Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Antoniadis C, Stefanadis C. Fibrinogen and cardiovascular disease: Genetics and biomarkers. *Blood Rev*. 2011;25:239-45.
13. Mosseson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:1894-904.
14. MacKinnon HH, Fekete JF. Congenital afibrinogenemia: Vascular changes and multiple thromboses induced by fibrinogen infusions and contraceptive medication. *Can Med Assoc J*. 1971;104:597-9.
15. Losner S, Volk BW, Wilensky ND. Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction; comparison of the clot density determination of fibrinogen with the erythrocyte sedimentation rate. *AMA Arch Intern Med*. 1954;93:231-45.
16. McDonald L, Edgill M. Coagulability of the blood in ischaemic heart-disease. *Lancet*. 1957;273:457-60.
17. Walton KW. Studies on the pathogenesis of atherosclerosis. *Proc R Soc Med*. 1969;62:368-70.
18. Woolf N, Carstairs KC. Infiltration and thrombosis in atherogenesis. A study using immunofluorescent techniques. *Am J Pathol*. 1967;51:373-86.
19. Eisenberg S. Blood viscosity and fibrinogen concentration following cerebral infarction. *Circulation*. 1966;33 suppl 5:II10-4.
20. Pilgeram LO, Chee AN, Von dem Bussche G. Evidence for abnormalities in clotting and thrombolysis as a risk factor for stroke. *Stroke*. 1973;4:643-57.

21. Gaston LW, Brooks JE, Blumenthal HJ, Miller CE. A study of blood coagulation following an acute stroke. *Stroke*. 1971;2:81-7.
22. Dormandy JA, Hoare E, Colley J, Arrowsmith DE, Dormandy TL. Clinical, haemodynamic, rheological, and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication. *Br Med J*. 1973;4:576-81.
23. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br Med J*. 1978;1:1379-81.
24. Walsh PN, Kansu T, Savino PJ, Schatz NJ, Magargal LE, Goldberg RE, et al. Platelet coagulant activities in arterial occlusive disease of the eye. *Stroke*. 1979;10:589-594.
25. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993; 118:956-63.
26. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen-a major coronary risk factor. *J Roy Coll Gen Pract*. 1985; 35:565-9.
27. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation*. 1991; 83:836-44.
28. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1987;258: 1183-6.
29. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of MI or sudden death in patients with angina pectoris. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *N Engl J Med*. 1995; 332: 635-41.
30. Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16:321-6.
31. Retterstol L, Kierulf P, Pedersen JC, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, et al. Plasma fibrinogen level and long-term prognosis in Norwegian middle-aged patients with previous myocardial infarction. A 10 year follow-up study. *J Intern Med*. 2001;249:511-8.
32. Völzke H, Robinson DM, Kleine V, Hertwig S, Schwahn C, Grimm R, et al. Preoperative plasma fibrinogen levels predict mortality after coronary artery bypass grafting. *Thromb Haemost*. 2003;89:885-91.
33. Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J*. 1998; 19:55-62.
34. Yano K, Grove JS, Chen R, Rodríguez BL, Curb AD, Tracy RP. Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-american men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:1065-70.
35. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, et al. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *J Intern Med*. 2003; 254:132-9.
36. Ryu JK, Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen signal transduction in the nervous system. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 suppl 1:151-4.
37. Kant JA, Fornace AJ, Saxe D, Simon MI, McBride OW. Evolution and organization of the fibrinogen locus on chromosome 4: Gene duplication



- accompanied by transposition and inversion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 2344-8.
38. Serensen B, Larsen OH, Rea CJ, Tang M, Foley JH, Fenger-Eriksen C. Fibrinogen as a hemostatic agent. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:268-73.
39. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012; 34:43-62.
40. Lord S. Fibrinogen and fibrin: scaffold proteins in hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14: 236-41.
41. Siebenlist KR, Meh D, Mosesson MW. Protransglutaminase (factor XIII) mediated crosslinking of fibrinogen and fibrin. *Thromb Haemost*. 2001; 86:1221-8.
42. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Mol Med*. 2011; 17: 568- 73.
43. Van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefer IE, Pasterkamp G, et al. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS ONE*. 2013; 8: e62080.
44. Lowe GDO, Rumley A, Mackie IJ. Plasma fibrinogen. *Ann Clin Biochem*. 2004; 41: 430-40.
45. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GDO, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol*. 2003;121:396-404.
46. Chantarangkul V, Tripodi A, Mannucci PM. Evaluation of a fully automated centrifugal analyzer for performance of hemostasis test. *Clin Chem*. 1987; 33:1888-90.
47. Hoffmann JJML, Verhappen MAL. Automated nephelometry of fibrinogen: analytical performance and observations during thrombolytic therapy. *Clin Chem*. 1988; 34:2135-40.
48. Sweetnam PM, Yarnell JWG, Lowe GDO, Baker IA, O'Brien JR, Rumley A, et al. The relative predictive power of heat-precipitation nephelometric and clottable (Clauss) fibrinogen in the prediction of ischaemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Br J Haematol*. 1998; 100:582-8.
49. Pearce MS, Ahmnd A, Tennant PWG, Parker L, Unwin NC. Lifecourse of adult fibrinogen levels: The Newcastle Thousand Families Study. *Int J Cardiol*. 2012; 155: 206-11.
50. de Maat MP, Verschuur M. Fibrinogen heterogeneity: inherited and noninherited. *Curr Opin Hematol*. 2005; 12:377-83.
51. Farrell DH.  $\gamma'$  Fibrinogen as a novel marker of thrombotic disease. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50:1903-9.
52. Lovely RS, Yang Q, Massaro JM, Wang J, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ, et al. Assessment of genetic determinants of the association of  $\gamma'$  fibrinogen in relation to cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2345-52.
53. de Maat MPM, Bladbjerg EM, Hjelmberg JB, Bathum L, Jespersen J, Christensen K. Genetic influence on inflammation variables in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:2168-73.

54. de Lange M, Snieder H, Ariëns RAS, Spector TD, Grant PJ . The genetics of haemostasis: a twin study. *Lancet* 2001; 357:101-5.
55. Fish RJ, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation. *Thromb Haemost.* 2012; 108: 419-26.
56. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg Survey, 1989-1990. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1992;12:780-8.
57. Fu A, Nair KS. Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans. *Am J Physiol.* 1998;275: E1023-30.
58. Iso H, Shimamoto T, Sato S, Koike K, Iida M, Komachi Y. Passive smoking and plasma fibrinogen concentrations. *Am J Epidemiol.* 1996 ;144:1151-4.
59. de Maat MPM, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers . *Atherosclerosis.* 1996; 121: 185-91.
60. McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses.* 1999; 52:465-77.
61. Iacoviello L, Vischetti M, Zito F, Donati MB. Genes Encoding Fibrinogen and Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2001;38:1199-203.
62. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Martínez-Vizcaino V, Martín-Borras C, de-la-Cal-de-la-Fuente A, et al. Relationship between physical activity and plasma fibrinogen concentrations in adults without chronic diseases. *PLoS One.* 2014;9:e87954.
63. Imhof A, Koenig W. Exercise and thrombosis. *Cardiol Clin.*2001; 19:389-400.
64. Quinto grupo de trabajo de la sociedad europea de cardiología y otras sociedades sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65:937.
65. Simarro M, Carbayo JA, Massó J, Artigao LM, Carrión L, Divisón JA, et al. Relación de la resistencia a la insulina con diferentes medidas antropométricas y factores de riesgo cardiovascular en una población no diabética. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58: 464-71.
66. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp.* 2007;22:511-27.
67. Rudnicka AR, Rumley A, Whincup PH, Lowe GD, Strachan DP. Sex differences in the relationship between inflammatory and hemostatic biomarkers and metabolic syndrome: British 1958 Birth Cohort. *J Thromb Haemost.* 2011;9:2337-44.
68. de Carvalho Vidigal F, Paez de Lima Rosado LE, Paixão Rosado G, de Cassia Lanes Ribeiro R, do Carmo Castro Franceschini S, Priore SE, et al. Predictive ability of the anthropometric and body composition indicators for detecting changes in inflammatory biomarkers. *Nutr Hosp.* 2013;28:1639-45.
69. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. *Obes Res.* 1995; 3:43-8.

70. Tzotas T, Evangelou P, Kiortsis DN. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. *Obes Rev.* 2011; 12: e282-9.
71. Khaw KT, Woodhouse P. Interrelation of vitamin C, infection, haemostatic factors, and cardiovascular disease. *BMJ.* 1995;310:1559-63.
72. Shema-Didi L, Sela S, Ore L, Shapiro G, Geron R, Moshe G, et al. One year of pomegranate juice intake decreases oxidative stress, inflammation, and incidence of infections in hemodialysis patients: a randomized placebo-controlled trial. *Free Radic Biol Med.* 2012; 53:297-304.
73. Carter SJ, Roberts MB, Salter J, Eaton CB. Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *Atherosclerosis.* 2010;210:630-6.
74. Galán I, Valencia-Martín JL, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F. Alcohol drinking patterns and biomarkers of coronary risk in the Spanish population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24:189-97.
75. Rodríguez Cristóbal JJ, Benavides Márquez F, Villaverde Grote C, Peña Sendra E, Flor Serra F, Travé Mercadé P. Ensayo clínico aleatorizado de una intervención intensiva sobre los estilos de vida de pacientes con hiperfibrinogenemia en prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares en el ámbito de la atención primaria de salud. *Aten Primaria* 2005, 35:260-4.
76. Ernst E, Resch KL. Therapeutic interventions to lower plasma fibrinogen concentration. *Eur Heart J.* 1995; 16 suppl A: 47-53.
77. Okopien B, Haberk M, Madej A, Belowski D, Labuzek K, Krysiak R, et al. Extralipid effects of micronized fenofibrate in dyslipidemic patients. *Pharmacol Rep.* 2006;58:729-35.
78. García de Vinuesa S, Goicoechea M, Kanter J, Puerta M, Cachofeiro V, Lahera V, et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II blockade. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:S206-12
79. Murciano Revert J, Martínez-Lahuerta JJ, Porcar LA. Variación estacional de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno en pacientes con hipertensión arterial esencial. *Aten Primaria.* 1998;22:298-301.
80. Fröhlich M, Sund M, Russ S, Hoffmeister A, Fischer HG, Hombach V, et al. Seasonal variations of rheological and hemostatic parameters and acute-phase reactants in young, healthy subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2692-7.
81. Rosengren A, Wilhelmsen L, Welin L, Tsipogianni A, Teger-Nilsson AC, Wedel H. Social influences and cardiovascular risk factors as determinants of plasma fibrinogen concentration in a general population sample of middle aged men. *BMJ.* 1990;300:634-8.
82. Barnhart MI, Riddle JM, Bluhm GB, Quintana C. Fibrin promotion and lysis in arthritic joints. *Ann Rheum Dis.* 1967; 26:206-18.
83. Flick MJ, LaJeunesse CM, Talmage KE, Witte DP, Palumbo JS, Pinkerton MD, et al. Fibrin(ogen) exacerbates inflammatory joint disease through a mechanism linked to the integrin  $\alpha_M\beta_2$  binding motif. *J Clin Invest.* 2007;117:3224-35.

84. Adams RA, Bauer J, Flick MJ, Sikorski SL, Nuriel T, Lassmann H, et al. The fibrin-derived  $\gamma^{377-395}$  peptide inhibits microglia activation and suppresses relapsing paralysis in central nervous system autoimmune disease. *J Exp Med*. 2007; 204:571-82.
85. Gao J, Wang Y, Dong Z, Yan Z, Jia X, Tian Y. A novel differential diagnostic model based on multiple biological parameters for immunoglobulin A nephropathy. *BMC Med Inform and Decis Mak*. 2012; 12:58.
86. Cortes-Canteli M, Zamolodchikov D, Ahn HJ, Strickland S, Norris EH. Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012 ; 32: 599-608.
87. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2013;68:670-6.
88. Thyagarajan B, Jacobs DR, Apostol GG, Smith LJ, Lewis CE, Williams OD. Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA Study. *Int J Epidemiol*. 2006;35:1001-8.
89. Shibata Y, Abe S, Inoue S, Igarashi A, Yamauchi K, Aida Y, et al. Relationship between plasma fibrinogen levels and pulmonary function in the Japanese population: the Takahata study. *Int J Med Sci*. 2013;10:1530-6.
90. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1008-11.
91. Jiang R, Burke GL, Enright PL, Newman AB, Margolis HG, Cushman M, et al. Inflammatory markers and longitudinal lung function decline in the elderly. *Am J Epidemiol*. 2008;168:602-10.
92. García-Río F, Miravittles M, Soriano JB, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res*. 2010;11:63.
93. Valvi D, Mannino DM, Müllerova H, Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:173-82.
94. Hennings JK, Baumann HJ, Lüneburg N, Quast G, Harbaum L, Heyckendorf J, et al. Fibrinogen plasma concentration is an independent marker of haemodynamic impairment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sci Rep*. 2014;4:4808.
95. Higashimoto Y, Yamagata Y, Taya S, Iwata T, Okada M, Ishiguchi T, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Similarities and differences. *Respirology*. 2008;13:128-33.
96. Kim KH, Park TY, Lee JY, Lee SM, Yim JJ, Yoo CG, et al. Prognostic significance of initial platelet counts and fibrinogen level in advanced non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci*. 2014; 29:507-11.
97. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood*. 2000; 96: 2329-37.
98. Degen JL, Bugge TH, Goguen JD. Fibrin and fibrinolysis in infection and host defense. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 suppl 1: 24-31.

99. Sun H. Exploration of the host haemostatic system by Group A Streptococcus: implications in searching for novel antimicrobial therapies. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 suppl 1: 189-94.
100. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth.* 2010; 105:116-21.
101. Oshiro A, Yanagida Y, Gando S, Henzan N, Takahashi I, Makise H. Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation. *Crit Care.* 2014; 18:R61.
102. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen MJ, Juhansson PI, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicenter observational study. *Crit Care.* 2014; 18:R52.
103. Badimon L, Vilahur G. Enfermedad aterotrombótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:501-13.
104. Dent THS. Predicting the risk of coronary heart disease. II: The role of novel molecular biomarkers and genetics in estimating risk, and the future of risk prediction. *Atherosclerosis.* 2010; 213: 352-62.
105. Yarnell J, McCrum E, Rumley A, Patterson C, Salomaa V, Lowe G, et al. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study. *Eur Heart J.* 2005; 26: 332-42.
106. Hamer M, Batty GD, Stamatakis E, Kivimaki M. Comparison of risk factors for fatal stroke and ischemic heart disease: a prospective follow up of the health survey for England. *Atherosclerosis.* 2011; 219: 807-10.
107. Eisen A, Benderly M, Behar S, Goldbourt U, Haim M. Inflammation and future risk of symptomatic heart failure in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J.* 2014;167:707-14.
108. Hong LF, Li XL, Luo SH, Guo YL, Zhu CG, Qing P. Association of fibrinogen with severity of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers.* 2014; e485687.
109. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, et al. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart.* 2004;90:264-9.
110. Campo G, Pavasini R, Pollina A, Tebaldi M, Ferrari R. Coagulation factors and recurrence of ischemic and bleeding adverse events in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Res.* 2013; 132: 151-7.
111. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014; 383:245-54.
112. Llombart V, Garcia-Berrocso T, Bustamante A, Fernandez-Cadenas I, Montaner J. Cardioembolic stroke diagnosis using blood biomarkers. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9:340-52.
113. Sander D, Poppert H, Sander K, Etgen T. The role of intima-media-thickness, ankle-brachial-index and inflammatory biochemical parameters for stroke risk prediction: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2012; 19: 544-53.

114. Hasan N, McColgan P, Bentley P, Edwards RJ, Sharma P. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74: 230-40.
115. Karas MG, Devereux RB, Wiebers DO, Whisnant JP, Best LG, Lee ET, et al. Incremental value of biochemical and echocardiographic measures in prediction of ischemic stroke: The Strong Heart Study. *Stroke*. 2012; 43: 720-6.
116. Prugger C, Luc G, Haas B, Morange PE, Ferrieres J, Amouyel P, et al; the PRIME Study Group. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: The PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:659- 66.
117. Kisialiou A, Pelone G, Carrizzo A, Grillea G, Trimarco V, Marino M, et al. Blood biomarkers role in acute ischemic stroke patients: higher is worse or better? *Immun Ageing*. 2012; 9:22-31.
118. Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37:64-75.
119. Puz P, Lasek-Bal A, Ziaja D, Kazibutowska Z, Ziaja K. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch Med Sci*. 2013; 9: 254-60.
120. Adamsson Eryd S, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G. Inflammation-sensitive proteins and risk of atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26:449-55.
121. Specogna AV, Turin TC, Patten SB, Hill MD. Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9: e96743.
122. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Yaari S, Goldbourt U. Intermittent claudication in 8343 men and 21-year specific mortality follow-up. *Ann Epidemiol*. 1997;7:180-7.
123. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1172-81.
124. Lowe GDO, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 1993;87:1915-20.
125. Green D, Foiles N, Chan C, Schreiner PJ, Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: The CARDIA study. *Atherosclerosis*. 2009; 202:623-31.
126. Signorelli SS, Mazzarino MC, Spandidos DA, Malaponte G. Proinflammatory circulating molecules in peripheral arterial disease. *Int J Mol Med*. 2007;20:279-86.
127. Paraskevas KI, Baker DM, Vrentzos GE, Mikhailidis DP. The role of fibrinogen and fibrinolysis in peripheral arterial disease. *Thromb Res*. 2008; 122:1-12.
128. Kampoli AM, Tousoulis D, Antoniadis C, Siasos G, Stefanadis C. Biomarkers of premature atherosclerosis. *Trends Mol Med*. 2009; 15: 323-32.

129. Lupi A, Secco GG, Rognoni A, Rossi L, Lazzeri M, Nardi F, et al. Plasma fibrinogen levels and restenosis after primary percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 33:308-17.
130. Lakoski SG, Cushman M, Siscovick DS, Blumenthal RS, Palmas W, Burke G, et al. The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Hum Hypertens*. 2011; 25:73-9.
131. Yang P, Liu YF, Yang L, Wei Q, Zeng H. Mechanism and clinical significance of the prothrombotic state in patients with essential hypertension. *Clin Cardiol*. 2010;33:E81-6.
132. Papadopoulos D, Mourouzis I, Kotrotsou A, Papazachou U, Sanidas E, Tsioufis K, et al. Hemostasis parameters disturbances in healthy individuals with prehypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2012; 34: 385-8.
133. Lominadze D, Joshua I, Schuschke D. Increased erythrocyte aggregation in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 1998;11:784-9.
134. Lowe G, Lee A, Rumley A, Price J, Fowkes F. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol*. 1997;96:168-73.
135. Chae C, Lee R, Rifai N, Ridker P. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38:399-403.
136. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007; 262: 157-72.
137. Capaldo B, Di Bonito P, Iaccarino M, Roman MJ, Lee ET, Devereux RB, et al. Cardiovascular characteristics in subjects with increasing levels of abnormal glucose regulation. *Diabetes Care*. 2013;36:992-7.
138. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, Vaidya D, Barr RG, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:804-10.
139. Snell-Bergeon JK, West NA, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Marcovina SM, D'Agostino RB Jr, et al. Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Case-Control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2868-76.
140. The diabetes prevention program research group. Lipid, lipoproteins, C-reactive protein, and hemostatic factors at baseline in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2472-9.
141. Nguyen TT, Alibrahim E, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, et al. Inflammatory, hemostatic, and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2009;32:1704-9.
142. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 3171-82.
143. Dennis RJ, Maldonado D, Rojas MX, Aschner P, Rondón M, Charry L, et al. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2010; 10:38.
144. Kengne A, Czernichow S, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Fibrinogen and future cardiovascular disease in people with diabetes: Aetiological

- associations and risk prediction using individual participant data from nine community-based prospective cohort studies. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10:143-51.
145. Lowe G, Woodward M, Hillis G, Rumley A, Li Q, Harrap S, et al. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE study. *Diabetes*. 2014;63:1115-23.
146. Charakida M, Masi S, Deanfield JE. The Year in Cardiology 2012: focus on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2013; 34: 314-7.
147. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321-9.
148. Doyle JT, Heslin AS, Hilleboe HE, Formel PF, Korn RF. A prospective study of degenerative cardiovascular disease in Albany: report of three years' experience-I. Ischemic heart disease. *Am J Public Health*. 1957; 47:25-32.
149. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Borzek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and profesional men followed fifteen years. *Circulation*. 1963; 28: 381-5.
150. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham study. *Am J Public Health*. 1951; 41:279-86.
151. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:299-310.
152. Grau M, Marrugat J. Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:404-16.
153. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1209-27.
154. Anderson KM, Odell PM, Wilson P, Kannel WF. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121:293-8.
155. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
156. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
157. Ramos R, Solanas P, Cordon F, Rohlf I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:521-6.
158. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
159. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.
160. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117: 743-53.



161. Artigao-Rodenas LM, Carbayo-Herencia JA, Divisón-Garrote JA, Gil-Guillén VF, Massó-Orozco J, Simarro-Rueda M, et al. Framingham risk score for prediction of cardiovascular diseases: a population-based study from southern Europe. *PLoS ONE*. 2013; 8:e73529.
162. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. La ecuación ERICE: la nueva ecuación autóctona de riesgo cardiovascular para una población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España. *Rev Esp Cardiol*. En prensa. 2014.
163. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. *Rev Esp Salud Pública*. 2008; 82: 581-16.
164. Payne RA. Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74: 396-410.
165. Björkbacka H, Fredrikson GN, Nilsson J. Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis. A review of the experimental evidence. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 9-17.
166. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003; 290:891-7.
167. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 898-904.
168. Carbayo JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. ¿Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24:57-70.
169. Krintus M, Kozinski M, Kubica J, Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014; 51:263-79.
170. Mayr M, Zampetaki A, Willeit P, Willeit J, Kiechl S. Micro RNAs within the continuum of postgenomics biomarker discovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:206-14.
171. Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, Martín Rioboó E, Banegas Banegas JR, Navarro Pérez J, et al; Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2014; 46 suppl 4:3-15.
172. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular diseases. *Heart*. 2014; 100: ii1-67.
173. Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *JACC*. 2014: 2935-59.
174. Fernández-Miranda C; Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Nuevas perspectivas en la medición del riesgo cardiovascular: exploraciones para detectar la aterosclerosis subclínica y marcadores de inflamación. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:344-51.
175. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive protein, fibrinogen and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310-20.
176. Fibrinogen Studies Collaboration. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: Individual participant meta-analysis of 154,211

- adults in 31 prospective studies: The fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol.* 2007; 166:867-79.
177. Green D, Chan C, Kang J, Liu K, Schreiner P, Jenny NS, et al. Longitudinal assessment of fibrinogen in relation to subclinical cardiovascular disease: The CARDIA study. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:489-95.
  178. Okwuosa TM, Klein O, Chan C, Jenny NS, Schreiner P, Green D, et al. 13-year long-term associations between changes in traditional cardiovascular risk factors and changes in fibrinogen levels: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Atherosclerosis.* 2013;226:214-9.
  179. O' Hartaigh B, Bosch JA, Carroll D, Hemming K, Pilz S, Loerbroks A, et al. Evidence of a synergistic association between heart rate, inflammation, and cardiovascular mortality in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J.* 2013; 34: 932-41.
  180. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G, Marturana I, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:1-11.
  181. Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Consuegra-Sánchez L, Cruz JM, García-Moll X, Mostaza JM, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome — Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis.* 2010; 212:636-43.
  182. Lowe G, Rumley A. The relevance of coagulation in cardiovascular disease: what do the biomarkers tell us? *Thromb Haemost.* 2014;112: 860-7.
  183. INEBase [sitio en Internet]. Madrid. Instituto Nacional de Estadística. Censos de población y viviendas 1991. [Citado el 23 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
  184. Sanchis C, López Abril J, Artigao M. Patología circulatoria y factores de riesgo vascular en la Zona básica de salud III de Albacete. En Gómez Ruiz FT, eds. *Atención al paciente vascular en Atención Primaria*. Barcelona: Centro de Documentación de laboratorios Uriach; 1991. p. 53-65.
  185. Jiménez CA, Fernando J, Sobradillo V, Gabriel R, Miratvilles M, Fernández-Fau L, et al. Prevalencia y actitudes sobre tabaquismo en población mayor de 40 años. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36:241-4.
  186. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex on parenteral heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1989; 64:555-9.
  187. Plaza I, Otero J, Muñoz MT, Madero R, Baeza J, Ceñal MJ, et al. Estudio de Fuenlabrada: agregación familiar de la cardiopatía isquémica y de los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 1989; 42:501-12.
  188. Grupo de trabajo de angina de pecho. Clasificación y tratamiento de la angina de pecho. *Rev Esp Cardiol.* 1988; 41:327-35.
  189. Proudfit WL. Grading angina pectoris: Comment on the Canadian system. *Can J Cardiol.* 1986; 2:62-3.
  190. Bayés A. Imagen electrocardiográfica de necrosis. En: Bayés A. *Fundamentos de electrocardiografía*. Barcelona. Editorial científico médica; 1985. p. 198-231.

191. Heidrich H, Allenberg J, Cachovan M, Creutzig A, Diehm C, Gruss J, et al. Guidelines for therapeutic studies on peripheral arterial occlusive disease in Fontaine stages II-IV. VASA. 1992;21:333-43.
192. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke.1990; 21: 637-76.
193. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso para el control de la hipertensión en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1990. 64p.
194. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006;29 suppl 1: S43-8.
195. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc). 2000.115:587-97.
196. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011-53.
197. ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. J Hypertens. 2003;21:1779-86.
198. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18:499-502.
199. World Medical Association. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [publicación en internet]. Brasil; 2013 [Citado el 23 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.wma.net>.
200. Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión en España. Situación actual y perspectivas. Hipertensión. 2005;22:353-62.
201. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. Rev Esp Cardiol. 2002; 55:657-70.
202. Alonso de la Iglesia B, Ortiz Marrón H, Saltó Cerezuela E, Toledo Pallarés J. Epidemiología del tabaquismo: efectos sobre la salud y prevalencia de consumo y actitudes. Estrategias de prevención y control. Prev Tab. 2006; 8 suppl 1: 2-10.
203. Millán J, Alegría E, Alvarez-Sala L, Ascaso J, Lahoz C, Mantilla T, et al. Documento Abordaje de la Dislipemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte III). Clin Invest Arterioscl. 2012; 24:102-7.
204. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B; Grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. Med Clin. 2005; 125:460-6.
205. Fernández-Miranda C, Paz M, Aranda JL, Fuertes A, Gómez de la Cámara A. Infección crónica por Chlamydia pneumoniae en pacientes con enfermedad coronaria. Relación con el incremento de los valores de fibrinógeno. Med Clin (Barc). 2002;119:561-4.
206. Dhangana R, Murphy TP, Pencina MJ, Zafar AM. Prevalence of low ankle-brachial index, elevated plasma fibrinogen and CRP across Framingham risk

- categories: data from the National Health and Nutrition Examinations Survey (NHANES) 1999-2004. *Atherosclerosis*. 2011;216:174-9.
207. Hong SN, Gona P, Fontes JD, Oyama N, Chan RH, Kenchaiah S, et al. Atherosclerotic biomarkers and aortic atherosclerosis by cardiovascular magnetic resonance imaging in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e000307.
  208. Hankey GJ, Anderson NE, Ting RD, Veillard AS, Romo M, Wosik M, et al. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:281-7.
  209. Kizer JR, Krauser DG, Rodeheffer RJ, Burnett Jr, Okin PM, Roman MJ, et al. Prognostic value of multiple biomarkers in American Indians free of clinically overt cardiovascular disease (from the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*. 2009; 104: 247-53.
  210. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Meade W. Associations of plasma fibrinogen and factor VII clotting activity with coronary heart disease and stroke: prospective cohort study from the screening phase of the Trombosis Prevention Trial. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2405-10.
  211. Clarke R, Emberson JR, Breeze E, Casas JP, Parish S, Hingorani AD, et al. Biomarkers of inflammation predict both vascular and non-vascular mortality in older men. *Eur Heart J*. 2008; 29:800-9.
  212. Engström G, Hedblad B, Janzon L, Lindgärde F. Fatality of acute coronary events in relation to hypertension and low-grade inflammation: a population-based cohort study. *J Hum Hypertens*. 2006; 20: 581-6.
  213. Schneider HJ, Wallaschofski H, Völzke H, Markus MRP, Doerr M, Felix SB, et al. Incremental effects of endocrine and metabolic biomarkers and abdominal obesity on cardiovascular mortality prediction. *Plos One*. 2012; 7: e33084.
  214. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Papacosta O, Lowe GD. Associations between fibrin D-dimer, markers of inflammation, incident self-reported mobility limitation and all-cause mortality in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62:2357-62.
  215. Ndrepepa G, Braun S, King L, Fusaro M, Keta D, Cassese S, et al. Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2013;111:804-10.
  216. Ndrepepa G, Braun S, Tada T, King L, Cassese S, Fusaro M, et al. Comparative prognostic value of C-reactive protein and fibrinogen in patients with coronary artery disease. *Indian J Med Res*. 2014; 140: 392-400.
  217. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J*. 1981;282:1487-51.
  218. Alexander KS, Kazmierczak SC, Snyder CK, Oberdorf JA, Farrell DH. Prognostic utility of biochemical markers of cardiovascular risk: impact of biologic variability. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:1875-82.
  219. Peters SAE, Woodward M, Rumley A, Koenig W, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO. Direct comparisons of three alternative plasma fibrinogen assays with the von Clauss assay in prediction of cardiovascular disease and all-causes mortality: the Scottish Heart Health Extended Cohort. *Br J Haematol*. 2013;162:392-9.

## **8. *ANEXOS***



**ANEXO 1. Hoja de recogida de datos del primer examen.**

(Etiqueta)

- (1) FECHA --/--/-- (Fecha del reconocimiento)
- (2) HORA --:--
- (3) SEXO (S) Masculino (N) Femenino (Tachar lo que no proceda)
- (4) FECHA DE NACIMIENTO --/--/--
- (5) CIGARRILLOS DÍA -- (Incluido 0 para no fumadores)

SI ES FUMADOR:

(6) Número de años que fuma --

SI ES EXFUMADOR:

(7) Años que fumó ---

(8) Cigarrillos al día que fumaba ---

(9) Años de no fumador ---

(10) ANTECEDENTES FAMILIARES DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA NO:SÍ

(11) ANTECEDENTES PERSONALES DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA NO:SÍ

(12) ANGOR ESTABLE NO:SÍ

(13) ANGOR ESTABLE GRADO 1 NO:SÍ

(14) ANGOR ESTABLE GRADO 2 NO:SÍ

(15) ANGOR ESTABLE GRADO 3 NO:SÍ

(16) ANGOR ESTABLE GRADO 4 NO:SÍ

(17) ANGOR INESTABLE NO:SÍ

(18) ANGOR PRINZMETAL NO:SÍ

(19) INFARTO DE MIOCARDIO NO:SÍ

(20) ANTECEDENTES PERSONALES ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA NO:SÍ

(21) ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA GRADO 2 NO:SÍ

(21) ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA GRADO 3 NO:SÍ

(21) ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA GRADO 4 NO:SÍ

(22) ANTECEDENTES PERSONALES DE PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL NO:SÍ

(23) ACV NO:SÍ

(24) DNIR NO:SÍ

(25) AIT NO:SÍ

(26) ANTECEDENTES PERSONALES DE HTA NO:SÍ

(27) TRATAMIENTO HTA NO:SÍ

(28) DIETÉTICO NO:SÍ

(29) FARMACOLÓGICO NO:SÍ

(30) ¿QUÉ FÁRMACOS?

(31) ANTECEDENTES PERSONALES DE DM NO:SÍ

(32) TIPO 1 NO:SÍ

(33) TIPO 2 NO:SÍ

(34) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO:SÍ

(35) ANTECEDENTES PERSONALES DE HIPERCOLESTEROLEMIA NO:SÍ

(36) HIPERCOLESTEROLEMIA EN TRATAMIENTO NO:SÍ

(37) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO:SÍ



EXPLORACIÓN.

PRESIÓN ARTERIAL:

(38) PAS 1ª Toma -----

(39) PAS 2ª Toma -----

(40) PAD 1ª Toma -----

(41) PAD 2ª Toma -----

(42) PESO -----kg

(43) TALLA ----- cm

ELECTROCARDIOGRAMA:

(44) FRECUENCIA CARDIACA --- lpm

(45) HVI NO:SÍ

LABORATORIO:

(46) Colesterol total

(47) HDL-Colesterol

(48) Triglicéridos

(49) Glucosa

(50) Fibrinógeno

## ***ANEXO 2. Información explicando el estudio.***

### ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. ESTUDIO DE COHORTES DE ALBACETE Y PROVINCIA.

Información para los participantes.

Información referente al estudio:

Las enfermedades cardiovasculares (angina de pecho, infartos, trombosis...) son el principal problema de salud de los países desarrollados porque representan la primera causa de muerte, por su gran repercusión económica y por su capacidad para originar limitaciones y sufrimientos en los pacientes y en sus familiares.

Está demostrado que existen unos llamados “factores de riesgo” (hipertensión, tabaco, colesterol...) que favorecen la aparición de estas enfermedades en las personas que los tienen. También existen otros factores llamados “protectores” (hacer ejercicio físico, mantener un peso adecuado...) que ayudan ante estas enfermedades.

Nuestro grupo (Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete –GEVA-) realizó un estudio en el que usted participó entre los años 1992 y 1994 en la provincia de Albacete; queríamos saber con qué frecuencia se presentaban esos factores de riesgo y factores protectores en nuestra provincia. Ahora, 10 años después, se trata de estudiar cómo han evolucionado esos factores, de riesgo y protectores, si han aumentado o han disminuido y cómo han podido influir en que aparezcan enfermedades cardiovasculares en nuestra provincia.

En estos últimos 10 años ha aumentado mucho la importancia que se da a los aspectos genéticos, es decir, a cómo se transmiten y cuáles son los rasgos hereditarios de las enfermedades cardiovasculares. El conocimiento de la influencia de la herencia podría ayudar a establecer pautas de prevención sobre aquellas personas con más tendencia a presentar este tipo de enfermedades. Por este motivo en este nuevo estudio vamos a incluir un análisis genético y guardaremos una muestra de su sangre para posibles estudios posteriores, con el objetivo de rentabilizar al máximo la información que obtengamos y evitar las molestias y los riesgos de la obtención reiterada de muestras de sangre.

Nos comprometemos a mantener en todo momento la confidencialidad de todos sus datos.

Queremos solicitarle su participación en este estudio. Es importante que usted lea y entienda bien toda esta información y que sepa que:

1- Tomar parte en el presente estudio es totalmente voluntario.

2- Usted se beneficia directamente al tomar parte del estudio, puesto que le informaremos puntualmente de los resultados de su valoración, que pueden servir de ayuda para su médico, Pero además, los conocimientos que se obtengan de él pueden ayudar a los profesionales de la salud a conocer mejor las enfermedades cardiovasculares.

3- Podrá abandonar el estudio en cualquier momento que lo desee sin ningún tipo de problema y sin perder ningún beneficio al que usted tenga derecho.

4- Si alguna nueva información llega a obtenerse y es importante para usted, será informado inmediatamente.

5- Usted puede discutir y realizar todas las preguntas que desee sobre este estudio con los miembros del equipo.

Procedimiento:

El estudio consistirá en realizarle una visita clínica y una analítica.

En la visita clínica se le realizarán diferentes preguntas. Todas las respuestas a las preguntas serán confidenciales, sus respuestas irán apuntadas con números y su nombre nunca aparecerá como tal en ningún sitio. La entrevista durará aproximadamente media hora y se le realizarán preguntas sobre su historia médica, sus antecedentes médicos familiares y sus hábitos. En esta entrevista mediremos su altura, peso, presión arterial y le realizaremos un electrocardiograma.

Será usted citado otro día para que le realicemos una analítica de sangre.

### ***ANEXO 3. Modelos de consentimiento informado.***

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. ESTUDIO DE COHORTES DE  
ALBACETE Y PROVINCIA.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO.

PARTICIPANTE NÚMERO:

YO \_\_\_\_\_

(Nombre del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He hablado con \_\_\_\_\_

(Nombre del investigador)

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas suficientemente aclaratorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He recibido una copia de este documento sobre consentimiento informado.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1- Cuando quiera.

2- Sin tener que dar explicaciones.

3- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos habituales.

Y he expresado libremente mi conformidad de participar en el estudio.

\_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

(Firma del participante)

\_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

(Firma del investigador)

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. ESTUDIO DE COHORTES DE  
ALBACETE Y PROVINCIA.

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL EN PRESENCIA DE UN TESTIGO.

PARTICIPANTE NÚMERO:

YO \_\_\_\_\_ declaro bajo mi  
(Nombre completo del testigo)

responsabilidad que \_\_\_\_\_  
(Nombre del participante)

Ha recibido la hoja de información del estudio.

Ha sido informado por \_\_\_\_\_  
(Nombre del investigador)

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido respuestas suficientemente aclaratorias a sus preguntas.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha recibido una copia de este documento sobre consentimiento informado.

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- 1- Cuando quiera.
- 2- Sin tener que dar explicaciones.
- 3- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos habituales.

Y ha expresado libremente su conformidad de participar en el estudio.

\_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

(Firma del testigo)

\_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

(Firma del investigador)